

Année : 1971

N 41

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'état)

*CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES HYPERBILIRUBINEMIES
DU NOUVEAU-NE*

par

Claude Le SOAVEC

Né le 9 Avril 1945 à St PIERRE (St Pierre & Miquelon)

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE CAEN

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

29 AVRIL 1971

PRESIDENT : M. le Professeur Jean L'HIRONDEL



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438



Par délibération en date du 29 mars 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---

PROFESSEURS

MM. PORIN	Clinique médicale A
BONNET	Clinique obstétricale
GUIBE	Clinique Chirurgicale A
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Séméiologie
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Mèdecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Mèdecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS AGREGES

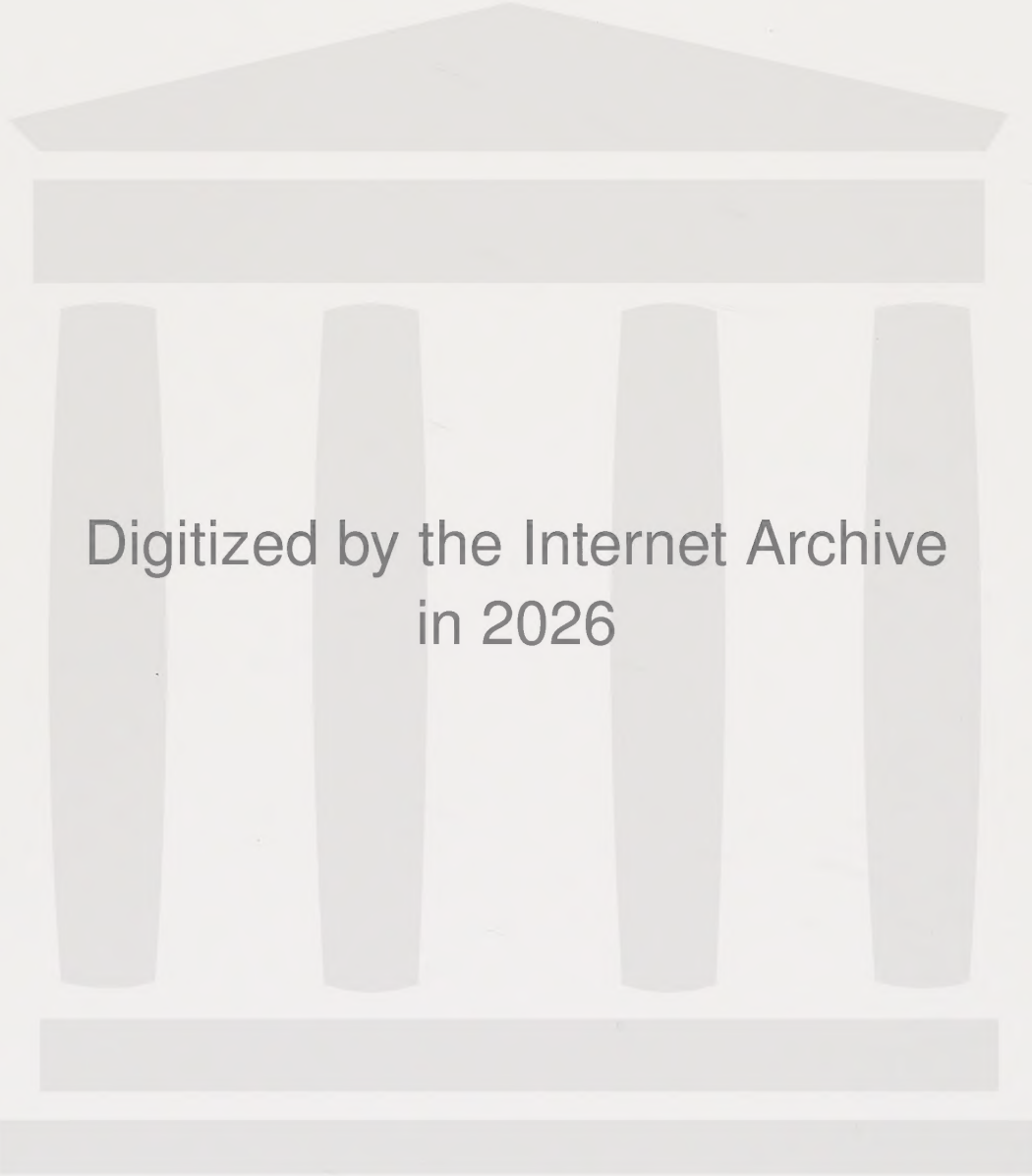
MM. BRION	Psychiâtrie
DAVERNE	Electro-radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
EVRRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire.
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Mèdecine générale et Mèdecine expérimentale
GAUBERTI	Mèdecine préventive et santé publique, Hygiène
GUIHARD	Mèdecine générale
IZARD	Histologie et embryologie
LEVY	Gynécologie et obstétrique
LOYAU	Rhumatologie
MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
MORIN	Neurologie
POILPRE	Psychiâtrie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THERET	Histologie et embryologie
VENEZIA	Pédiâtrie

---:---:---:---:---:---:---:---:---:---

A mes Parents,

A mon Grand-Père,

et à Tous les Miens.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550819_0010

A ma Femme,

A ma Fille.

A Notre Maître R. VENEZIA
Professeur Agrégé de Pédiatrie
qui nous a confié ce travail,

qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude pour le temps accordé et les conseils prodigués au cours de la réalisation de cette thèse, mais aussi pour son enseignement hospitalier des plus précieux.

A Monsieur J. L'HIRONDEL
Professeur de Clinique Médicale
Perinatale,

qui nous a fait l'Honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse.

A Notre Maître P. BONNET
Professeur de Clinique Obstétricale,
qui nous a fait l'Honneur d'accepter
de nous juger.

En reconnaissance pour un enseignement qui
s'avère à la fois clair et concis sur le
plan médical, et propre à cultiver chez
l'élève le sens de la Déontologie.

A Notre Maître P. DESCHAMPS
Professeur agrégé de Dermatologie,
qui nous a fait l'Honneur d'accep-
ter de nous juger.

Nous le remercions vivement pour nous avoir
appris patiemment la manière d'analyser la
sémiologie dermatologique et les notions in-
dispensables à la thérapeutique des affec-
tions de pratique journalière.

A nos Maîtres d'Externat à l'Hôpital de
CAEN : Messieurs

BEZARD, Chirurgien des Hôpitaux
BONNET, Professeur de Clinique Obstétricale
LACROIX, Professeur de Clinique Chirurgicale
L'HIRONDEL Jacques, Mèdecin des Hôpitaux
LOYAU, Professeur Agrégé de Rhumatologie
PORIN, Professeur de Clinique Médicale
VALLA, Professeur de Thérapeutique
VENEZIA, Professeur Agrégé de Pédiatrie.

-:-:-:-:-

Dans ce but, nous avons révisé les dossiers de tous les nouveau-nés admis dans le Service pendant une période de 4 ans environ, soit du 1er Janvier 1966 au 30 Septembre 1970. Les effectifs ainsi réunis sont suffisants pour qu'une étude statistique soit légitime.

Parallèlement, nous avons consulté la littérature récente afin de pouvoir exposer l'état actuel des connaissances concernant la physiopathologie et les méthodes de traitement de l'ictère physiologique. Dans la mesure du possible, nous avons confronté notre propre expérience à celle des auteurs.

-:-:-:-:-

(continued)

Durée de l'étude :

Caractéristiques :

- 3 -

Lucey emploie ce terme pour des dosages supérieurs à 150 mg/l chez le prématuré.

Classiquement, on admettait des taux plus élevés, de l'ordre de 180-200 mg. En 1955, Mc Lean publie des cas d'ictères nucléaires chez des prématurés n'ayant pas atteint 150 mg/l de bilirubinémie.

Dans notre étude est considéré comme "hyperbilirubinémie" tout cas dont la bilirubine plasmatique a atteint ou dépassé 150 mg/l au cours de l'évolution. Il convient toutefois de souligner l'arbitraire de cette limite. Nous retenons 150 mg/l, parce que c'est à partir de ce taux dont l'évolution est imprévisible que nous avons adopté une thérapeutique active. Certes, l'ictère nucléaire est possible pour des taux moindres; les méthodes actuelles de laboratoire que nous commençons à mettre en oeuvre permettront peut être une attitude plus rationnelle que le simple dosage de la bilirubine plasmatique.

Sur 967 nouveau-nés, 701 sujets n'ont pas fait l'objet d'un dosage de bilirubine, soit qu'ils aient apparemment échappé à l'ictère, soit qu'ils aient développé un ictère discret et de courte durée. En effet, pour les années 1966 et 1967 surtout, il ne fut pas mené d'étude systématique des bilirubinémies, les dosages étant alors décidés sur l'impression clinique. Ceci a pour conséquence que la proportion de nouveau-nés ictériques pêche par défaut.

Deux cent soixante six cas ont fait l'objet d'un ou plusieurs dosages chacun. Ces 266 ictères dosés se divisent en 118 cas d'hyperbilirubinémie et 148 cas d'ictères n'ayant pas atteint 150 mg/l.

- Sont exclus de cette étude :

- - les isoimmunisations Rhésus; tout ictère débutant dans les premières 24 heures chez un enfant issu de mère Rh négatif a fait l'objet d'un groupage et d'un test de Coombs direct.
- - les immunisations dans le système ABO donnant lieu en principe, à des ictères précoces. Nous les avons, dans la mesure du possible, également écartés.
- - les ictères s'accompagnant de forte érythroblastose sanguine, et en particulier, un cas de purpura thrombopénique cryptogénétique.

- - les maladies congénitales : un mongolisme, un cas de maladie de Minkowski-Chauffard.
- - tout ictère survenant dans un contexte infectieux néonatal patent, en particulier ont été écartés un cas de rubéole, un cas de toxoplasmose, un cas de péritonite, deux cas d'hépatite.

METHODES :

=====

- Etude statistique :

Les tableaux présentés au chapitre des résultats ont fait l'objet du test qualitatif du X^2 de Pearson. Nous admettons que pour une probabilité (p) inférieure ou égale à 5 % le résultat est significatif. Des remarques à propos de l'interprétation et de la portée des résultats sont adjointes aux tableaux.

- Etude non statistique :

résultats concernant l'enquête étiologique et les constatations rétrospectives à propos des modalités de la thérapeutique.

- Dosage de la bilirubine :

Les dosages furent tous exécutés par le Laboratoire de biochimie du CHR de Caen.

- Diazo réaction en présence d'acide sulfanilique et nitrite de sodium. Le milieu est tamponné par du benzoate de sodium, de la caféine et de l'acétate de sodium.
- Si la quantité de sang est insuffisante, détermination de la bilirubine totale seulement par micro-méthode utilisant la diazoreaction sensibilisée en présence de liqueur de Fehling et d'acide ascorbique. Le tampon est ici constitué par acétate de sodium et diphylline.

Cette réaction donnerait des résultats sensiblement superposables à ceux fournis par la méthode classique. La microméthode a dû être employée occasionnellement pour suivre l'évolution, mais dans nos résultats nous tenons compte des taux de bilirubine non conjuguée.

CHAPITRE I

R E S U L T A T S

- - - - -

R E S U L T A T S =====

A - Fréquence globale des ictères .

27 % des enfants vivants au quatrième jour ont fait l'objet d'un ou de plusieurs dosages pour ictère physiologique. Cette proportion est inférieure à la fréquence réelle comme nous l'avons vu.

12 % de l'effectif total ont présenté un taux de bilirubine égal ou supérieur à 150 mg/l.

B - Fréquence des ictères selon le poids de naissance :

Poids en G	Nombre d'ictères dosés	Nombre d'enfants sans dosage	Total
I500 et moins	39 (30,8)	73 (81,1)	112
I501-2500	201 (204,3)	542 (538,6)	743
2501-3000	26 (30,8)	86 (81,1)	112

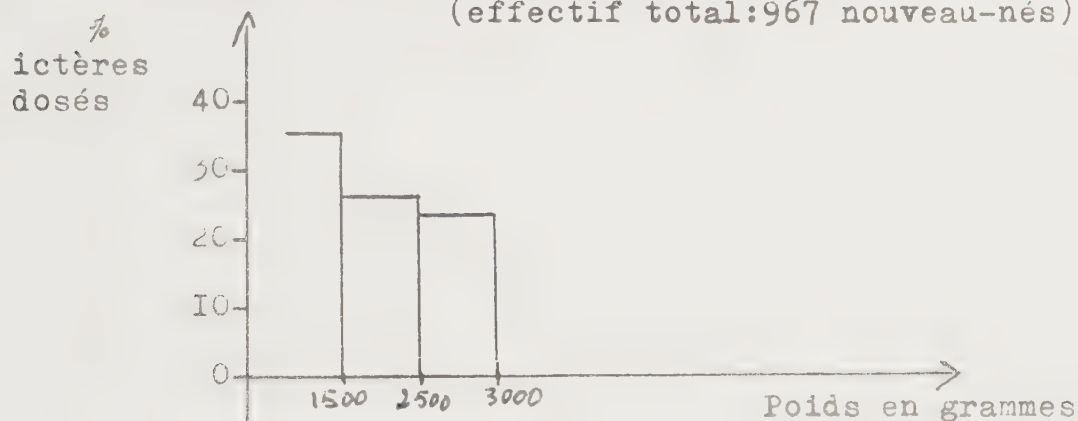
Non significatif

p supérieur à 0,1

Tableau I : ont été figurés entre parenthèses dans chaque case, les effectifs calculés. La comparaison avec les effectifs observés suggèrent, à première vue, que le nombre d'ictères nécessitant un dosage (selon l'impression clinique) est plus grand dans la classe I500 et moins et qu'il diminue lorsque le poids de naissance augmente. Le fait n'est pas statistiquement significatif ici : la probabilité pour que le hasard explique une telle répartition est proche de 0,1, ce qui est encore loin de p inférieur ou égal à 0,05 requis.

Fréquence des ictères suivant le poids de naissance

(effectif total: 967 nouveau-nés)



L'impression clinique nous a fait
doser un pourcentage d'autant plus faible d'ic-
tères que le poids de naissance était plus grand.

C - Intensité des ictères selon le poids de naissance :

Poids	Ictères Modérés	Hyperbilirubinémie	Total
I500 et moins	25 (21,7)	I4 (17,5)	39
I501-2500	III (III,8)	90 (98,9)	201
2501-3000	I2 (I6)	I4 (II,5)	26
<u>Total :</u>	I48	II8	266

Non significatif

p = 0,3

Tableau 2 : Les effectifs suggèrent ici une moindre fréquence des hyperbilirubinémies (taux supérieur ou égaux à 150 mg/l) chez les enfants de petits poids. Ce n'est pas significatif statistiquement.

D - Fréquence des ictères selon l'âge conceptionnel .

On définit 5 classes d'âge, T étant le temps entre le premier jour des dernières règles et la date de naissance de l'enfant.

Classe I	$24 < T \leq 28$	semaines
2	$28 < T \leq 32$	
3	$32 < T \leq 36$	
4	$36 < T \leq 40$	
5	$T > 40$	

Classes	Nombre d'ictères dosés	Pas de dosage	Total
I (24-28)	IO (9,6)	II (II,3)	2I
2 (28-32)	38 (27,5)	22 (32,4)	60
3 (32-36)	50 (50,4)	60 (59,4)	II0
4 (36-40)	I9 (27,4)	35 (29,I)	54
5 > 40	I (5,5)	II (6,4)	I2
<u>Total</u> :	II8	I39	257

Significatif

$p < 0,01$

Tableau 3 : Constitué de 257 nouveau-nés d'âge conceptionnel certain. A la dernière case de la première colonne (ictères dosés) figure un seul ictère; le test de X^2 est cependant possible car l'effectif calculé y est supérieur à cinq.

On remarque la distribution sensiblement par moitié entre ictères dosés et pas de dosage dans la classe I. Les effectifs attendus diffèrent peu des effectifs observés.

Classe 2 : beaucoup plus d'ictères dosés que ne le voudrait l'effectif théorique.

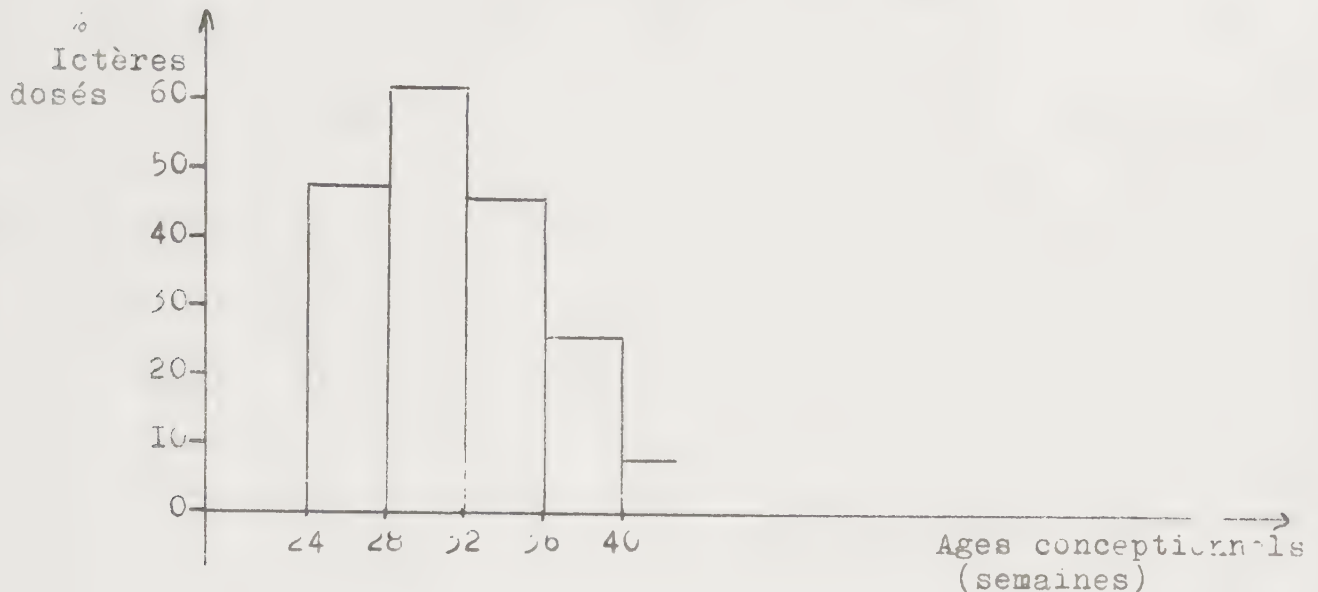
Classe 3 : effectifs observés et calculés presque égaux, ce qui peut s'expliquer à l'examen des classes suivantes 4 et 5 dans lesquelles s'inscrit nettement l'infériorité du nombre des ictères dosés par rapport aux effectifs théoriques.

Le résultat peut s'énoncer à partir de 28 semaines d'âge conceptionnel, on dose de moins en moins d'ictères au fur et à mesure que l'âge conceptionnel augmente.

Nous n'énonçons pas de résultat à partir de 24 semaines, car la faiblesse d'écart entre effectif observé, effectif calculé dans la classe I, ainsi que la répartition pour moitié dans cette classe, doivent faire réserver la conclusion. Autrement dit, on ne saurait dire ce qui se passe pour la classe 24 à 28 semaines.

-Fréquence des ictères selon l'age conceptionnel

(effectif total: 257 nouveau-nés)



Ont été figurés les pourcentages de nouveau-nés ictériques dans chaque classe d'âge conceptionnel. Les ictères apparaissent les plus nombreux dans la tranche 28-32 semaines (63% des enfants de cette classe). La maturité augmentant, le pourcentage décroît rapidement pour n'être plus que 8% à 40 semaines et plus.

E - Fréquence des ictères dans chaque classe d'âge conceptionnel, selon le percentile (Pc).

Classes	Nombre ictères dosés - Pc inf. ou égal à la moyenne.	Nombre ictères dosés - Pc sup. à la moyenne	Total
I (24-28)	2	8	10
2 (28-32)	9	29	38
3 (32-36)	24	26	50
Total	63	35	98

Tableau 4 : Les classes 4 et 5 sont ici écartées car un nouveau-né d'âge conceptionnel supérieur à 36 semaines et de poids de naissance inférieur à 2500 G. se trouve toujours dans un percentile inférieur à 50 %.

Sur ce tableau, le test χ^2 n'est pas permis du fait de la petitesse de l'effectif calculé à la première case de la première colonne. Il faut consentir à additionner les classes 1 et 2, quitte à perdre de l'information.

Classes	Nombre ictères dosés - Pc inf. ou égal à la moyenne.	Nombre ictères dosés - Pc sup. à la moyenne	Total
I + 2 (24-32)	II (17,2)	37 (30,8)	48
3 (32-36)	24 (17,8)	26 (32,1)	50

Significatif

p = 0,01

Tableau 4 bis

Conclusions : Les nouveau-nés chez qui on a dosé l'ictère physiologique se recrutent en grande proportion dans les percentiles supérieurs à la moyenne pour les classes I et 2 d'âge conceptionnel.

Cette proportion diminue quand l'âge conceptionnel est plus grand (classe 3).

En d'autres termes, l'impression clinique a conduit au dosage de la bilirubine chez un plus grand nombre d'enfants, de percentile supérieur à la moyenne, pour des âges conceptionnels compris entre 24 et 32 semaines, tandis que pour des âges conceptionnels allant de 32 à 36 semaines, nous avons dosé la bilirubine chez des nouveau-nés se distribuant à peu près par moitié dans les deux catégories :

Pc supérieur	} à la moyenne
Pc inférieur ou égal	

F - Fréquence des hyperbilirubinémies (Br $\geq$ 150 mg/l) dans chaque classe d'âge conceptionnel, selon le percentile.

Classes Ages	Nbre Br $\geq$ 150 mg/l Pc inf. ou égal à 50 %	Nbre Br $\geq$ 150 mg/l Pc sup. à 50 %	Total
1+2 (24-32)	2 (7,1)	15 (9,8)	17
3 (32-36)	16 (10,8)	10 (15,1)	26
Total :	18	25	43

Significatif

$p < 0,001$

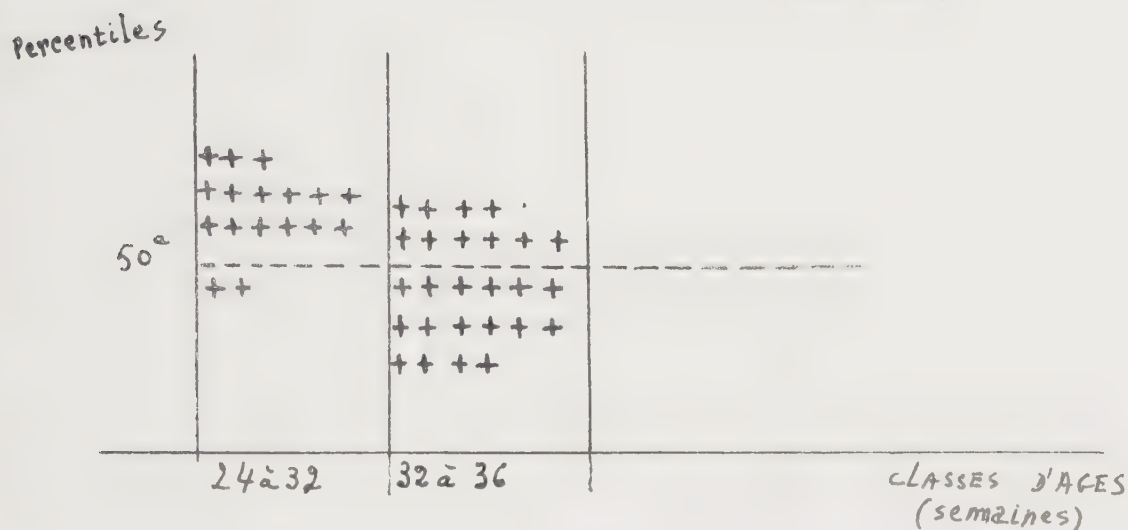
Tableau 5 : On ne tient compte ici que des ictères dosés ayant atteint ou dépassé 150 mg/l, à l'exclusion des ictères modérés.

On constate que pour 24 à 32 semaines, les hyperbilirubinémies sont plus fréquemment rencontrées parmi les enfants les plus lourds (Pc sup. à 50 %), alors qu'à l'opposé, pour 32 à 36 semaines (enfants en principe plus mûrs), les hyperbilirubinémies sont plus fréquentes chez les plus légers poids de naissance.

Il est regrettable que la faiblesse de certains effectifs ait contraint à additionner des classes, ce qui immanquablement provoque une perte d'information. Le résultat obtenu est valable mais peu précis à cause de la grande latitude entre 24 et 32 semaines : en effet, dans cet intervalle, il existe probablement une limite marquant cette inversion des proportions d'hyperbilirubinémies; où se situe exactement cette limite ? Nous ne pouvons le préciser ici.

-représentation schématique de la distribution des hyperbilirubinémies.

(45 cas, d'age gestationnel connu et compris entre 24 et 36 semaines)

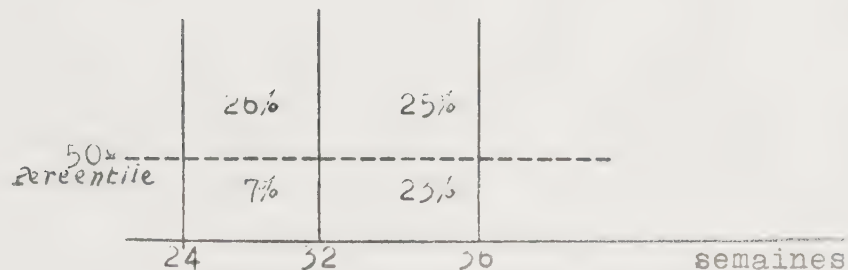


Le trait pointillé horizontal représente le cinquantième percentile. Chaque cas d'hyperbilirubinémie est figuré par une croix.

Les cas les plus nombreux se situent au dessus du 50^e percentile dans la classe 24-32 semaines, et au dessus du 50^e percentile dans la classe 32-36 semaines. C'est à dire que, eu égard à l'age gestationnel, ce sont les prématurissimes relativement "gros" qui développent le plus fréquemment une hyperbilirubinémie, tandis que chez les prématurés bénéficiant d'un temps de gestation plus long, on observe le plus grand nombre d'ictères intenses lorsqu'ils sont "legers" (relativement à leur age).

Notons que le schéma ci-dessus illustre nos constatations sur la répartition des hyperbilirubinémies au sein d'un groupe de prématurés ictériques (tous porteurs d'un ictère clinique patent).

-représentation schématique de la distribution des
ictères atteignant 150mg/l de bilirubine, au sein
d'un groupe de prématurés (avec ou sans ictère patent)



Ces pourcentages sont évalués à partir d'un lot de 191 prématurés d'âge conceptionnel compris entre 24 et 36 semaines. Par rapport au schéma de la page précédente, la distribution est légèrement modifiée, cependant on remarque encore la moindre fréquence des hyperbilirubinémies chez les enfants les moins mûrs lorsqu'ils ont un petit poids de naissance.

G - Répartition saisonnière des ictères :

I) - Par année :

Trimestres		Dosés	Pas de dosage	
<u>1966</u>	I	7	55	
	2	4	47	
	3	0	35	
	4	5	42	
<u>1967</u>	I	4	48	
	2	3	50	
	3	4	42	
	4	8	44	
<u>1968</u>	I	7 (10,8)	42 (38,1)	
	2	9 (8,6)	30 (30,3)	non si- gnificatif p 0,2
	3	9 (9,7)	35 (34,2)	
	4	17 (12,8)	41 (45,1)	
<u>1969</u>	I	19 (18,5)	28 (28,4)	
	2	18 (21,3)	36 (32,6)	
	3	12 (8,7)	10 (13,2)	non si- gnificatif p 0,2
	4	27 (27,3)	42 (41,6)	

Tableaux 6, 7, 8 et 9 :

L'année 1970 n'est pas représentée, l'étude s'arrêtant à la fin du 3ème trimestre 1970.

Le test de X^2 n'est pas permis sur les années 1966-1967 à cause d'effectifs trop petits dans certaines cases.

En opérant sur les années 1968-1969, prises séparément, on ne met pas en évidence une répartition saisonnière préférentielle significative des ictères.

La comparaison des effectifs globaux des quatre années montre que l'on dose plus d'ictères au quatrième trimestre qu'au deuxième trimestre.

2) - Aspect global, par addition des effectifs annuels :

Trimestres	Dosés	Pas de dosage	Total
I	37 (41,1)	173 (168,8)	210
2	34 (38,6)	163 (158,3)	197
3	25 (28,8)	122 (118,1)	147
4	57 (44,3)	169 (181,6)	226
Total :	153	627	780

Non significatif $p = 0,10$

Il semblerait que le quatrième trimestre offre plus d'ictères dosés que les autres trimestres; c'est d'ailleurs le seul trimestre pour lequel l'effectif observé d'ictères dosés est supérieur à l'effectif théorique.

Le test n'est pas statistiquement significatif, mais la probabilité devient meilleure que pour les années 1968-1969 testées séparément. Ici se manifeste l'influence des années 1966 et 1967 qui ne peuvent faire l'objet de χ^2 comme on l'a vu.

3) - Comparaison des fréquences des ictères aux 2ème et 4ème trimestres.

Trimestres	Dosés	Pas de dosage	Total
2	34 (43,1)	163 (153,8)	197
4	57 (47,8)	161 (170,1)	218
Total :	91	324	415

Significatif $p < 0,05$

4) - Comparaison des intensités des ictères aux 2ème et 4ème trimestres.

Trimestres	Ict. modérés	Ict. $\geq$ 150 mg/l	Total
2	14 (15,3)	20 (18,6)	34
4	27 (25,6)	30 (31,3)	57

Non significatif.

Il est utile de décrire succinctement et de situer le Service.

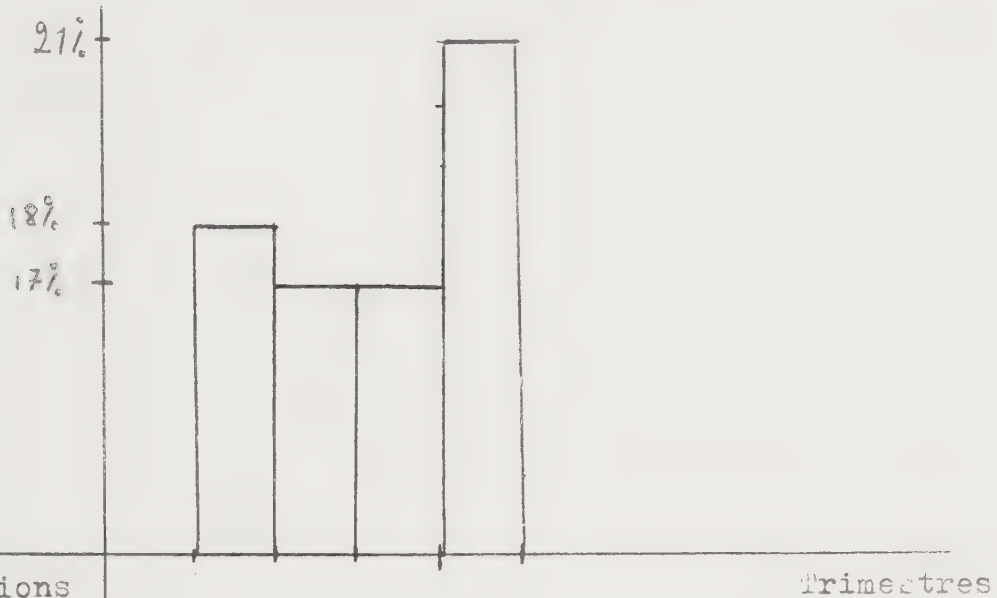
Description : 5 pavillons disposés parallèlement, distants les uns des autres d'environ 25 M. , de chacun un rez-de-chaussée et un étage.
Les unités de prématurés sont situées à l'étage.

Situation : à la bordure EST de la ville de Caen.

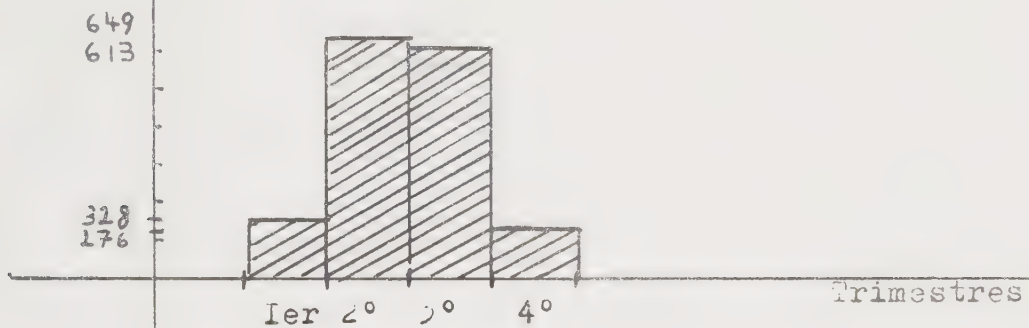
Orientation : Les pavillons s'étendent en longueur du nord au sud, et les unités reçoivent un éclairage direct par trois faces vitrées, exposées respectivement à l'est, au sud et à l'ouest.
Les 3 pavillons centraux sont relativement masqués sur deux longueurs (est et ouest), mais tous reçoivent également la lumière par leur côté sud. Cette disposition procure une luminosité appréciable, du moins quand le ciel normand n'est pas couvert de nuages...

-Influence de la lumière sur la fréquence
des ictères. (780 nouveau-nés. Années 1966 à 1969)

% ictères
doses



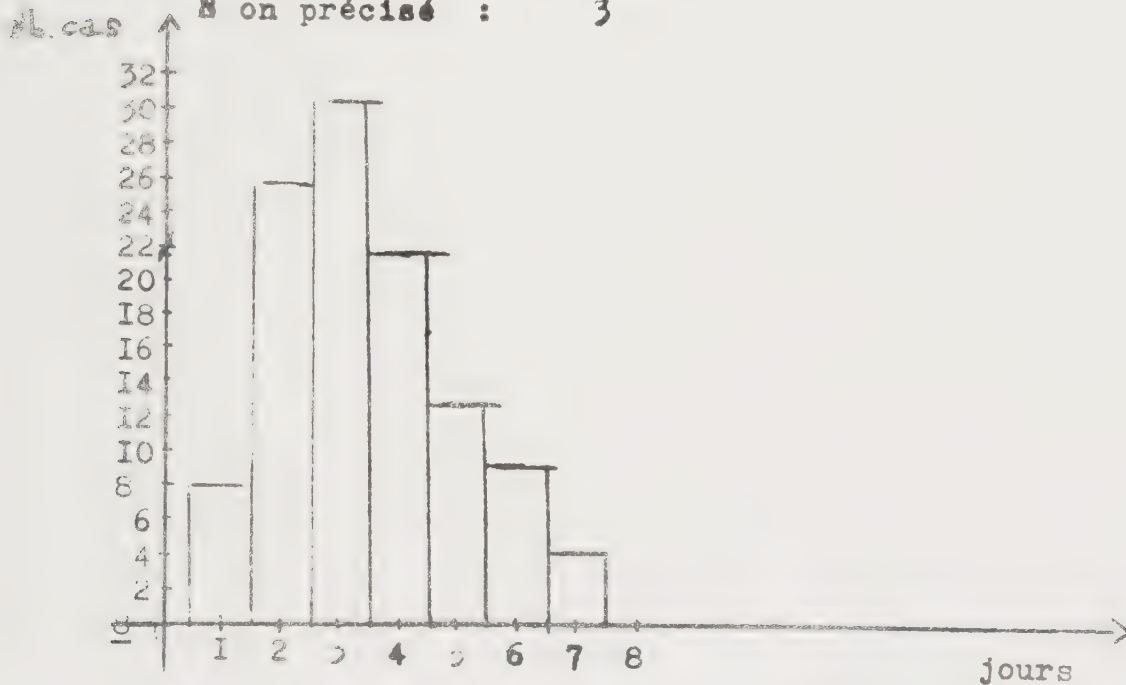
insolations
moyennes
(heures)



Malgré une grande augmentation de l'insolation
au second trimestre, la fréquence des ictères
diminue très peu; par contre, au 4° trimestre,
la fréquence passe de 17 à 21% .

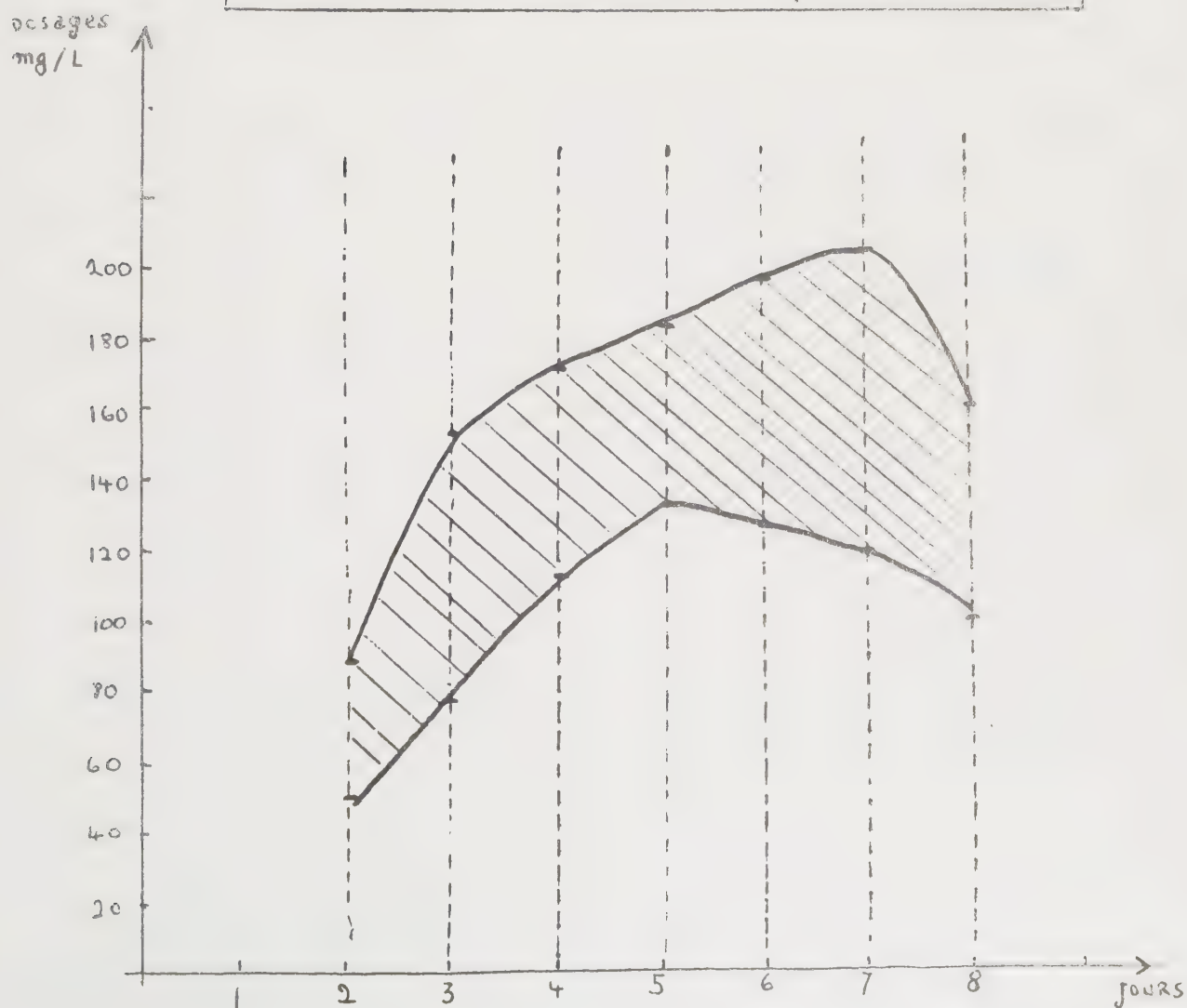
H / - Date d'apparition de l'ictère
 (118 hyperbilirubinémies)

<u>Délais</u>	<u>Nb. de cas</u>
dans les 24 h :	8
2 ^o j :	26
3 ^o j :	31
4 ^o j :	22
5 ^o j :	15
6 ^o j :	9
7 ^o j :	4
Non précisé :	3



I / Dosages moyens observés
(55 hyperbilirubinémies)

jours	dosages moyens écart types	Nbre. dosages
2°	68± 18mg/l	(10)
3°	115± 38	(21)
4°	143± 29	(29)
5°	160± 25	(26)
6°	165± 33	(24)
7°	160± 42	(21)
8°	130± 52	(19)



ENQUETE ETIOLOGIQUE

=====

Facteurs maternels :

Ils ne sont connus que dans un nombre limité de cas. Pour les ictères modérés, la moyenne d'âge maternel, calculée sur 25 cas seulement est de 23 ans 1/2. Pour les hyperbilirubinémies, on trouve 25 ans sur 101 cas. Apparemment, il n'y a pas de différence notable.

Facteurs gravidiques :

Sur 148 cas d'ictère < 150 mg/l, la gémellité est trouvée 13 fois; et sur 118 cas d'hyperbilirubinémie, on trouve deux jumeaux et une grossesse triple.

Les autres facteurs gravidiques ne portent que sur 130 cas d'ictères modérés et sur 104 cas d'hyperbilirubinémie (fiches de renseignements incomplètes) :

	<u>Ictères</u> <u>Modérés</u>	<u>Hyperbili-</u> <u>rubinémie.</u>
Grossesses fragiles	5	9
Anémie sévère	0	2
Pyélonéphrites	1	3
Albuminuries isolées	1	3
HTA isolées	1	1
Hydramnios	0	1

Facteurs obstétricaux :

Anesthésie générale

sur 138 cas - sur 108 cas

5 10
(1 césar) (1 césar)

Manoeuvres obstétric.

4 7

Liquide teinté

1 4

Expulsion longue

1 1

Rupture prématurée
des membranes

3 3

	<u>Ictères</u> <u>Modérés</u>	<u>Hyperbili-</u> <u>rubinémie.</u>
<u>Facteurs néonataux :</u>	sur 148 cas	sur 118 cas
1er cri retardé	5	7
Détresse Resp.second.	21	28
Hypothermie < 35°C	24	46
Divers		1 céphal- hématome
Hémorragie méningée (P.L. au 2ème jour dans les 3 cas).	0	3

A noter dans chacune des 2 catégories, trois hypoglycémies inférieures à 0,30 g/l, mais ceci est probablement en-dessous de la fréquence réelle de ces glycémies très basses chez les prématurés.

APERCU DE LA THERAPEUTIQUE APPLIQUEE

aux HYPERBILIRUBINEMIES

=====

TRANSFUSION D'ECHANGE :

- Nombre de cas :

38, pour une moyenne de $232 \pm 32,8$ mg/l
Valeurs extrêmes des taux dans les cas traités
par ET :

minimum : 174 mg/l
maximum : 300 mg/l

- Modalités :

Cathétérisme de la veine ombilicale dénudée au besoin.

Sang hépariné isogroupe.

4 cas ont dû subir une seconde ET (à un jour d'intervalle dans 2 cas, et à 2 jours d'intervalle dans les deux autres cas).

Association de l'ACTH à la transfusion d'échange :

ACTH après ET : 7 cas

ACTH mise en oeuvre avant la décision d'exsanguiner :
2 cas

ACTH commencée avec ET le même jour : 2 cas.

- Résultats : pas d'incidents.

Anémies inférieures à 3 millions de GR : 4 cas survenus de I à 2 mois après l'ET.

Un décès. Voici l'histoire clinique résumée :

Deuxième jumeau, 29 semaines, percentile supérieur à 90, APGAR 8, hypothermie à l'admission (33°C) 50 min. après la naissance; cathétérisme artériel ombilical glucosé hypertonique. Saturation en O_2 14,6 %.
Pénicilline 200 mg/j préventivement.

Transfusion de 20 ml de sang isogroupe le lendemain de sa naissance.

L'ictère apparaît le deuxième jour (195 mg/l Bil.libre). ACTH 20 U. débutée ce même jour, et continuation des perfusions.

Première ET le deuxième jour.

L'examen neurologique reste normal jusqu'au soir du troisième jour où on remarque des yeux fixes et révulsés.

Le quatrième jour, crises d'hypertonie avec révulsion des yeux, hémorragie digestive, quelques apnées.

Seconde ET; une insufflation manuelle est pratiquée durant l'intervention.

Le cinquième jour, pâleur impressionnante, séries de gasps.

Décès.

Nécropsie : on s'attendait à trouver un ictère nucléaire, en fait :

- hémorragie ventriculaire et méningée.
- aucun signe d'ictère nucléaire.
- poumons : ont respiré
pas de membranes hyalines.

L'ACTH employée seule :

- Nombre de cas : 37.

Maximum de Bil.libre : 237 mg/l

Une fois l'ET fut décidée pour 210 mg/l, mais annulée à cause d'incidents lors de la dénudation.

- Doses : 20 à 25 U/j en moyenne.

- Durée :

Dose initiale maintenue pendant 2 à 3 jours, puis décroissance des doses s'étalant sur 3-4 jours.

- Incidents : quelques chutes de poids.

- Un décès : percentile inférieur à 10, premier cri retardé; détresse respiratoire persistante; hypoglycémie, signes neurologiques.

ABSTENTION : 43 cas.

Un décès : premier jumeau, 2210 g, 156 mg Bil.libre au
6ème jour.
Signes neurologiques
LCR. limpide, jaune.

CHAPITRE II

PHYSIOPATHOLOGIE

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DE L'ICTERE PHYSIOLOGIQUE

[illegible]

PHYSIOPATHOLOGIE

=====

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DE L'ICTERE PHYSIOLOGIQUE

=====

Nous aurons à examiner ici le transport sanguin de la bilirubine et les études actuelles qui s'y attachent, puis la captation du pigment par l'hépatocyte, la glucuronoformation, enfin, on tentera de préciser le rôle de l'hémolyse.

I - Circulation de la bilirubine.

Au fur et à mesure de sa formation, la bilirubine se fixe sur l'albumine qui lui sert de véhicule. Le pigment ainsi fixé ne peut quitter le compartiment plasmatique, et par conséquent, n'exerce pas d'action toxique sur le parenchyme cérébral. Une molécule d'albumine est capable de fixer deux molécules de bilirubine (ou : 17 mg de bilirubine pour 1 G. d'albumine), à un pH voisin de 7,4. En pH supérieur, la fixation est meilleure, tandis que en acidose elle est moins bonne.

L'étude spectrophotométrique de COLIN, confirme bien qu'il existe un pic maximum dans la longueur d'onde 462 m μ , tant que le rapport molaire est inférieur à 2 Bil/I Alb.

"Dès qu'il existe un excès de bilirubine, le pic commence à se déplacer vers 430 m μ (pic sans albumine)".

Actuellement, des techniques de laboratoire se proposent de doser cette fraction de bilirubine non liée à l'albumine. Dans ce but, il est fait appel essentiellement à la filtration du plasma sur séphadex, mais ont été mis au point antérieurement des procédés colorimétriques pour évaluer la capacité résiduelle de fixation de l'albumine.

- capacité résiduelle de fixation de l'albumine (ARBC) :

l'avantage théorique réside dans la connaissance du taux de saturation de l'albumine; s'il reste une réserve suffisante de capacité à fixer la bilirubine, on se trouve momentanément à l'abri de la saturation de tous les sites disponibles.

On ne saurait se contenter de doser l'albumine et la bilirubine, puis en déduire la saturation par le calcul, car l'albumine ne fixe pas que la bilirubine. C'est pourquoi des procédés plus sélectifs doivent être employés : citons la mesure de la bilirubine déplacée par addition de salicylate, la mesure de la bilirubine fixée sur les globules rouges après mise en suspension dans un sérum ictérique, toutes deux, méthodes très délicates.

La mesure de la quantité de colorant qu'un sérum ictérique est capable de fixer fut plus communément appliquée : on a employé d'abord la PSP, puis de plus en plus l'HBABA (2-4 hydroxy-benzène-azo-acide-benzoïque) qui permet de procéder plus rapidement (pas de dialyse). Sachant que la bilirubine est capable de déplacer l'HBABA de sa combinaison avec l'albumine, et connaissant les différences de propriétés spectrophotométriques des solutions HBABA-plasma et HBABA simple, on déduit de manière indirecte le degré de saturation de l'albumine.

- extraction de la bilirubine non liée et non conjuguée par le séphadex :

Cette méthode, la dernière venue, n'a pas l'inconvénient d'être indirecte.

Voici, très schématisé son principe : le séphalex G25 est une résine dont les particules sont capables de retenir entre les pores des molécules de PM compris entre 100 et 5000 (comme la bilirubine). Les grosses molécules comme l'albumine, passent au travers des pores et sont filtrées. La bilirubine non liée à l'albumine, quand elle existe, reste accrochée sur la colonne de résine.

Le procédé comporte ensuite une élution par l'albumine et le recueil du complexe albumine-exogène-bilirubine pour dosage de la bilirubine par diazo-réaction. Nous n'entrerons pas dans les détails techniques, notamment à propos des rapports molaires ALB/BIL., que l'on trouve variables dans l'éluat suivant qu'on a utilisé de l'albumine pure ou cristallisée, voire du plasma comme éluant. A noter que le sang doit être centrifugé aussitôt prélevé et que l'extraction et dosage se font en demi-obscurité.

Avec cette technique, on dose la bilirubine non liée à 1/100 près à partir de 0,2 mg/100 ml de concentration sérique de ce pigment non lié. Entre 0,1 et 0,2 mg/100 ml, la valeur exacte des chiffres est incertaine. En dessous de 0,1 mg/100 ml, on peut considérer qu'il n'existe pas de bilirubine non liée décelable dans le sérum (ZAMET).

2 - Captation du pigment par l'hépatocyte :

Longtemps on s'est demandé si la bilirubine entraînait dans la cellule hépatique avec son vecteur plasmatique (l'albumine), ou si la bilirubine seule franchissait la membrane cellulaire dans sa phase lipidique.

On sait aujourd'hui que deux fractions protéï-niques du cytoplasme hépatocytaire (appelées Y et Z) sont capables de fixer électivement la bilirubine (LEVI). Ces fractions sont présentes dans la partie soluble du cytoplasme de l'hépatocyte. Y et Z sont d'ailleurs des fractions nécessaires à la captation et au transport intra-hépatocytaire des anions organiques.

On connaît des substances pouvant entrer en compétition avec la bilirubine, au niveau de la fraction Z notamment (bunamiodyl par exemple).

"En somme, au-delà de la membrane hépatocytaire, ces accepteurs protéïniques intra-cytoplasmiques se comporteraient de façon assez similaire à l'albumine du plasma en deçà de la membrane". (DARNIS).

3 - Conjugaison de la bilirubine :

La majeure partie de la bilirubine est conjuguée avec l'acide glucuronique (80 à 85 %). Le reste est sulfo-, glyco collo-, et peut être phospho-conjugué. La glucuro-conjugaison est de loin le mécanisme le plus important à considérer; à condition d'un apport énergétique suffisant, en partant du glucose ou du galactose et en présence d'uridyl-transférase, il y a formation d'un composé phosphaté : acide uridine-diphospho-glucuronique (UDPGA). L'UDPGA agit comme donneur d'acide glucuronique, celui-ci se fixant à la bilirubine par estérification de chacune des deux fonctions -OH de la molécule du pigment (diglucuronide). Cette dernière étape est rendue possible par l'action d'une enzyme présente dans les microsomes hépatocytaires : la glucuronyl-transférase.

Chez le fœtus, l'épuration se fait grâce au système enzymatique maternel, par le biais du passage transplacentaire de la bilirubine libre. Après la naissance, le foie du prématuré doit y suppléer, et le fait avec une efficacité variable qui procède de 2 facteurs principaux :

- la capacité de conjugaison du foie immature, laquelle serait d'environ 10 % de celle d'un foie adulte selon PLOUSSARD et LESTRADET (mais d'autres auteurs écrivent 2 % seulement). Et encore faut-il compter avec les conditions hémodynamiques de la naissance, le degré d'anoxie, l'hypoglycémie, tous facteurs sur lesquels nous aurons à revenir.
- la quantité de pigment à épurer : plus elle est grande, plus on a de chances de voir s'installer un ictère intense imputable au débordement des moyens de détoxication de la bilirubine. La provenance de la bilirubine néonatale ne s'avère pas unique, d'après des travaux récents; ceci nous incite à envisager le rôle de l'hémolyse.

4 - Rôle de l'hémolyse :

Selon Brown, l'hémolyse physiologique produit 8 à 10 mg par jour de bilirubine libre chez un prématuré de 1500 G. Quantité qui correspond d'ailleurs à la capacité maximum de détoxication pour un tel prématuré.

Sarrut et Nézelloff ont montré que se produit une accumulation de fer dans les cellules de Küpffer; phénomène débutant au cours des premières 24 H. de la vie autonome. L'opinion de ces derniers auteurs est que ce dépôt ferrique "est le reflet direct de l'hémolyse". Widdowson, d'autre part, trouve dans les selles méconiales du fer en quantité 30 fois supérieure au taux habituel dans les fèces de nourrisson. L'origine hémolytique de ce fer n'est pas évidente.

Il fut attribué une grande importance aux particularités du globule rouge du prématuré; il n'est pas plus fragile aux solutions hypotoniques que les globules rouges du nouveau-né à terme, mais serait en tout cas insuffisamment protégé par des systèmes enzymatiques déficients, catalase et méthémoglobine-réductase en particulier.

On sait également (Minkowski) que le glutathion réduit est généralement élevé chez le prématuré, mais il est d'une extrême labilité. Cette instabilité est corrigée, in vitro, par adjonction de glucose. Ce serait peut être là une explication sommaire à l'un des rôles néfastes de l'hypoglycémie.

Holman fait remarquer qu'il n'est pas du tout évident que dans la période néonatale, le prématuré puisse détruire un surplus accessoire d'érythrocytes : ceci dans l'hypothèse que cette bilirubine néonatale serait d'origine hémolytique, due à une destruction importante de globules rouges. Il faudrait alors admettre qu'il est capable de les renouveler aussi vite qu'il les perd normalement, sinon on constaterait une anémie néonatale.

Weech et Fashena ne purent établir aucun rapport entre le taux de bilirubine et l'importance de la destruction érythrocytaire chez le nouveau-né. La statistique de Delory portant sur des nouveau-nés à terme montre qu'il n'existe pas de corrélation entre quantité d'hémoglobine déterminée à la naissance dans

un prélèvement au cordon, et la valeur du pic d'hyperbilirubinémie qui va survenir au cours des jours suivants.

Holman qui a mené parallèlement une étude des concentrations sanguines d'hémoglobine et de bilirubine chez 18 prématurés, ne trouve pas durant les 9 premiers jours une décroissance significative de l'hémoglobine, tandis que la bilirubine s'élève nettement (pic vers le 5ème jour).

D'ailleurs, comme le rapporte Colin, la durée de vie des hématies est de l'ordre de 70 J. chez le nourrisson né à terme, mais elle est raccourcie chez le prématuré et ce d'autant qu'il est plus prématuré. Cependant, malgré la fragilité de ces hématies, ceci ne permet pas de penser qu'un pic de bilirubinémie au 5ème jour soit en rapport avec une destruction importante de globules rouges. En réalité, des travaux isotopiques ont montré que la bilirubine néonatale comprend deux fractions (non en rapport avec l'hémolyse)

- une première fraction maximum vers le 4ème jour qui serait liée à l'érythropoïèse (Israels); stimulée par le saignement, inhibée par les radiations, elle aurait son origine dans les normoblastes en développement.
- l'autre fraction apparaît avant, en moins de 24 H., et serait constituée elle-même de deux sous-fractions (en accord avec les travaux de Robinson en 1967) :
 - - sous fraction I, dite ultra-précoce, apparaissant marquée en quelques minutes, provenant probablement du renouvellement de protéines héminiques libres, de protoporphyrines.
 - - et une sous-fraction II, excrétée à partir de la 2ème heure, qui serait en relation avec la synthèse et le catabolisme de groupements héminiques du foie et du rein.

Ces résultats mettent en évidence une origine non hémolytique de la bilirubine néonatale, mais obtenus chez des animaux d'expériences, ils ne sont pas transposables à l'homme sans réserves (il y a même de légères discordances d'un animal à l'autre).

En somme, l'hépatocyte, à partir de composés simples (glycocolle, ac. amino-lévulinique.....) est capable de synthétiser les précurseurs de l'hème (porphobilinogène, protoporphyrines, etc.....), et sans que nécessairement la synthèse continue jusqu'à la structure complète de l'hème, la plupart de ces produits de synthèse peuvent servir à la production de bilirubine par l'hépatocyte.

FACTEURS ETIOLOGIQUES

=====

Il ne s'agit pas ici d'étiologie au sens de cause précise, mais plutôt d'un ensemble de facteurs qui s'intriquent plus ou moins lors de la période néonatale. L'analyse de chaque facteur, en tant qu'entité autonome est très difficile : il faudrait par exemple, examiner une série de nouveau-nés hypoglycémiques en excluant l'hypothermie, l'hypoprotidémie, l'anoxie etc.....

La co-existence de nombreux désordres physiologiques chez le prématuré impose une analyse moins ambitieuse mais non dénuée d'intérêt. C'est en les séparant artificiellement et pour la commodité de l'exposé que nous énumérerons les principaux facteurs, séparément, l'un après l'autre.

L'hypoxie :

La faible saturation en oxygène du sang ne contribue pas à favoriser les fonctions métaboliques du foie néonatal. Holman rappelle à ce propos, la théorie selon laquelle le métabolisme hépatique du prématuré serait freiné par "l'hypoxie subite" consécutive aux modifications hémodynamiques à la naissance. In utéro, le foie foetal est alimenté par le sang veineux ombilical, saturé à 80 % en oxygène, en provenance directe du placenta. A l'approche du terme, cet apport en O_2 s'appauvrit peu à peu, si bien que l'on est tenté de dire que le foie du nouveau-né à terme a subi une préparation à l'hypoxie relative. Rien de semblable chez le prématuré qui est victime de l'arrêt brutal de l'apport oxygéné du sang veineux ombilical. Les conséquences de l'hypoxie subite du foie risquent de se majorer du fait d'une absence de respiration spontanée dès la naissance et probablement aussi du fait de la détresse respiratoire survenant dans les premières heures de la vie autonome. Ce syndrome s'observe très souvent au bout de quelques heures chez des prématurés avec score d'APGAR de 10, une minute après la naissance.

Dans notre étude, les troubles respiratoires néonataux représentent 23 % de nos ictères dosés. 17 % de nos ictères inférieurs à 150 mg/l ont souffert de troubles respiratoires (premier cri retardé ou détresse secondaire); et la proportion atteint 29 % chez les "hyperbilirubinémies" (sup. à 150 mg). Les troubles respiratoires apparaissent plus fréquents dans la catégorie ictères intenses, que dans la catégorie ictères modérés, de manière significative (p inférieur à 0,05).

	Pas de troubles Respiratoires	Troubles Respiratoires	Total
Ictères Modérés....	122	26	148
Hyperbilirubinémies.	83	35	118
Total.....	205	61	266

L'hypothermie :

On lui reconnaît une valeur péjorative, mais il subsiste des inconnues dans la connaissance de son action sur les fonctions hépatiques et sur les protéides sanguins. On ne saurait mésestimer sa relation avec la détresse respiratoire : une statistique établie dans le service du Professeur VENEZIA dénombre, entre le 1er Octobre 1969 et le 30 Septembre 1970, soixante et onze cas de détresses respiratoires pour lesquelles une hypothermie inférieure à 35°C fut trouvée 33 fois. L'hypothermie cause une élévation des acides gras non estérifiés (Gartner); ces derniers entrent en compétition avec la bilirubine au niveau de la fixation albumine-bilirubine. Gartner signale des températures à l'admission, entre 34,4°C et 35,5°C chez neuf prématurés décédés d'ictère nucléaire vérifié anatomiquement. La comparaison avec des enfants non atteints, de températures d'admission identiques lui fait constater l'absence de différence entre les deux groupes.

Nous totalisons 24 cas d'hypothermie inférieure à 35°C à l'admission, sur nos 148 ictères modérés (soit 16 %), contre 46 cas, sur nos 118 hyperbilirubinémies (soit près de 39 %). Ce résultat est significatif à 1 pour mille.

L'hypoprotidémie :

La bilirubine libre fixée à son transporteur sérique ne présente pas de toxicité sur le métabolisme cellulaire. A l'opposé, le pigment non conjugué et non lié à l'albumine a la faculté de sortir du compartiment plasmatique pour diffuser dans la totalité du compartiment extra-cellulaire, mais aussi à l'intérieur des cellules, et notamment le parenchyme cérébral. L'hypoprotidémie avec taux bas de sérum albumine est habituelle chez le prématuré (protidémie moyenne du prématuré : 45 à 50 g/l).

Capacité de fixation de l'albumine :

Il est nécessaire que les conditions de pH demeurent optimales à la liaison albumine-bilirubine. Une baisse de pH va dans le sens de la dissociation, qui est complète in vitro à pH 7. En plus de l'hypoalbuminémie, on doit donc retenir que l'acidose prolongée appauvrit la capacité de fixation de l'albumine. L'acidose du prématuré, le plus souvent mixte, risque fort de se décompenser. La réserve naturelle de bicarbonate est faible, un apport exogène s'avère souvent nécessaire.

L'hypoglycémie :

La glucuronoconjugaison de la bilirubine serait diminuée par l'hypoglycémie. Notons la petitesse des réserves de glycogène dans l'organisme du prématuré, évaluées à 9 G. par Widdowson. Des travaux expérimentaux de Gerrard (1950) montrent que la glucuroconjugaison est diminuée après injections d'insuline. De plus, l'hypoglycémie peut contribuer à la fragilisation des hématies.

La présente étude dénombre trois hypoglycémies inférieures à 0,30 g/l parmi les hyperbilirubinémies, et trois cas également chez les ictères modérés; nous ne pouvons rien en conclure car l'étude des glycémies ne fut pas systématique chez les ictériques. L'influence de l'hypoglycémie mérite de faire l'objet de travaux ultérieurs.

Facteurs Iatrogènes :

- Rupture de la liaison albumine-bilirubine

par compétition avec les ions salicylés, le sulfisoxazole (gantrisine) et probablement aussi l'acide glucuronique. Ce dernier fut proposé pour prévenir l'hyperbilirubinémie. Mais ces substances, en augmentant la fraction non liée de la bilirubine libre, favorisent la diffusion intra-cellulaire du pigment. Certains opacifiants biliaires (Bunamiodyl), ont la même action; le benzoate de sodium a un mode d'action similaire (ce qui contre-indique théoriquement l'emploi du soluté injectable de caféïne).

- Inhibition de la glucuroconjugaison

par la novobiocine par exemple. Cet antibiotique provoque un obstacle au transfert du pigment dans l'hépatocyte, une diminution de la glucuroconjugaison de la bilirubine, peut être une inhibition de l'excrétion hépatocytocanaliculaire. Ce serait un inhibiteur enzymatique entravant les processus de transfert actifs. Dans le service à CAEN, l'antibiothérapie n'est pas systématique; quand une infection est possible, on utilise : Ampicilline, ou une association pénicilline-colistine ou pénicilline-kanamycine.

- Il faut en rapprocher

l'exagération d'un phénomène quasi-physiologique consistant en une inhibition de la glucuroconjugaison par des stéroïdes maternels, dérivés de la progestérone.

Dans l'espèce humaine, la responsabilité d'une de ces substances est démontrée (pregnane 3 α 20 β Diol) dans l'ictère prolongé dit "du lait maternel". Ce stéroïde est trouvé à raison de 1 mg/jour dans le lait des mères des enfants présentant ce type d'ictère. In vitro, on a montré qu'il se comporte comme un puissant inhibiteur de la glucuronyl-transférase (de même que son isomère 3 x 20 x). L'administration de ce corps à des nourrissons normaux détermine en cinq à sept jours une forte hyperbilirubinémie libre qui disparaît un à trois jours après l'administration du stéroïde (Darnis).

Luminosité des centres de soins et facteur saisonnier

A l'origine, on a exigé de bonnes conditions d'éclairage naturel, afin de mieux évaluer cliniquement cyanose et ictère du nouveau-né. C'est ainsi que fut constatée in vivo l'action de la lumière sur la peau des nouveau-nés ictériques. Le rapprochement avec la dégradation in vitro de la bilirubine exposée à la lumière était aisé. Ce fut la naissance de la photothérapie.

Milby et collaborateurs publient en Avril 1969 leurs résultats sur l'étude de la fréquence des ictères physiologiques dans chaque trimestre. Le travail porte sur 170 cas d'ictère au moins égal à 100 mg/l, recrutés chez des nouveau-nés prématurés ou non (3096 enfants vivants au 6ème jour) dans deux hôpitaux. Dans le premier service, ils trouvent une majorité significative d'ictères pour les 4^o trimestres, l'étude durant quatre ans.

Dans le second hôpital, situé à 15 miles du premier, cette différence significative sur les effectifs globaux n'est pas trouvée; cependant, on note que dans deux années sur les trois, que totalise cette seconde étude, les effectifs observés aux 4èmes trimestres furent plus grands que les effectifs attendus. Les auteurs publient leurs résultats en additionnant les effectifs de chaque année.

En procédant ainsi à CAEN, nous trouvons au moins un résultat partiel : les fréquences comparées des ictères dosés aux 4èmes et 2èmes trimestres, diffèrent significativement au profit des 4èmes trimestres.

Cependant Milby publie sur des nouveau-nés "tout venant" atteints d'ictère physiologique, tandis que les autres sont recrutés chez des prématurés et faibles poids de naissance uniquement.

Selon Milby, la fréquence plus élevée des ictères au quatrième trimestre est un phénomène plus net chez les enfants à terme que chez les prématurés. La race, jusqu'à plus ample information, ne semble pas avoir d'influence dans ce fait, dit l'auteur; le sexe non plus; une moins grande fréquence, non significative, a été notée chez les enfants au lait maternel. Les auteurs qui ont travaillé sur ces deux hôpitaux dans une zone à économie rurale de Californie, avancent l'hypothèse d'une substance présente dans l'eau des biberons et influant selon un rythme saisonnier.....

Il semble difficile de conclure pour le moment : la température ambiante, le degré d'illumination, l'hygrométrie, auraient-ils une influence saisonnière sur les ictères des nouveau-nés non placés dans des incubateurs ?

Délais de passage du méconium

A coté de la voie principale, transplacentaire, d'élimination de la bilirubine chez le fœtus, il en existe une autre en particulier : accumulation de la bilirubine libre dans l'intestin. La muqueuse intestinale du fœtus est perméable dans les deux sens à la bilirubine : vers la lumière du tube digestif, ou de la lumière vers le courant sanguin.

Pendant la période néonatale, il existe un laps de temps difficile à chiffrer, durant lequel cette bilirubine intra-intestinale peut être réabsorbée et entraînée vers le foie dans le torrent circulatoire; c'est le shunt entéro-hépatique jouant un rôle important dans les premières heures de la vie autonome, alors que le taux de bilirubine plasmatique est encore faible. Ce cycle entéro-hépatique dont l'importance dans le gène de l'ictère physiologique est difficile à préciser selon les individus, fut à l'origine des expériences de traitement par le charbon de bois et la cholestyramine. On ne peut que remarquer la grande fréquence des ictères néonataux pathologiques au cours des obstructions par sténose congénitale de l'intestin, sans prétendre tout expliquer par le cycle entéro-hépatique.

Rosta et Makoi ont étudié à Budapest la fréquence des hyperbilirubinémies en fonction des délais d'émission de la première selle méconiale. La vidange du méconium accélère, en principe, l'élimination de la bilirubine intra-intestinale. Le pigment se trouve ainsi en quantité réduite, avec pour corollaire une réabsorption réduite d'autant. Une relation significative fut trouvée par ces auteurs, entre pourcentage des bilirubinémies supérieures à 150 mg/l et délai d'émission de la première selle méconiale. Le travail porte sur 699 nouveau-nés à terme, nés par voie basse après grossesse normale, indemnes d'immunisation. La fréquence relative des hyperbilirubinémies passe de moins de 2 % pour un délai de 6 heures, à 10 % pour un délai de 8 heures, et à plus de 12 % pour un délai de 20 heures.

Influence de la race :

A poids égaux, les prématurés de race noire possèderaient un foie plus mûr que celui des blancs. Sur douze prématurés pesant de 850 à 1500 G., Holman trouve un pic de bilirubine retardé de 14 heures chez les noirs, par rapport aux blancs, et des différences de dosages allant de 61 à 71 mg/l de moins chez les noirs que chez les blancs au moment du pic. A noter qu'en effectuant une étude similaire chez des prématurés de plus de 1500 G. à la naissance, Holman trouve également cette particularité, mais à un degré moins frappant et non significatif statistiquement. Taylor et Bright constatent aussi cette différence, et pour les prématurés les plus petits uniquement.

Autre étiologie possible, relatée dans la littérature

Citons une observation de Egan et coll., parue dans Pediatrics en Mai 1969 :

"Après rupture spontanée des membranes donnant issue à un liquide "brun-rouge sombre", Césarienne "sous anesthésie au N₂O pour non déclenchement du travail. Naissance d'un enfant de 2300 G. couvert de "caillots de sang; APGAR I une minute après;

"respiration spontanée obtenue en trois minutes;
"mélœna débutant 2-3 minutes après la naissance :
"le laboratoire précise qu'il s'agit d'hémoglobine a-
"dulte. La Mère est B Rh+, l'enfant est O Rh +,
"COOMBS négatif, pas d'érythroblastes, l'hémoculture
"s'avérera négative. L'ictère est évident clinique-
"ment dès la douzième heure, la bilirubine monte pro-
"gressivement mais assez vite pour atteindre 165 mg/l
"à la 70ème heure. Le test de Kleihauer montre chez
"l'enfant moins de 10 % de cellules rouges adultes,
"ce qui, selon les auteurs, exclut une transfusion
"notable de sang maternel. Le mélœna est noté per-
"sistant jusqu'à la 36ème heure. Les auteurs con-
"cluent : "Il n'est pas impossible que l'anoxie tran-
"sitoire ait contribué à provoquer l'hyperbilirubiné-
"mie; néanmoins, la montée rapide de la courbe
"n'est pas caractéristique des hyperbilirubinémies
"telles qu'on les observe chez les prématurés ayant
"subi une anoxie. Cet enfant avait une grande quan-
"tité d'hémoglobine exogène dans l'intestin, prove-
"nant d'une ingestion de sang maternel avant la nais-
"sance. Nous suggèrerions volontiers que l'hyperbi-
"lirubinémie constatée chez cet enfant résulte d'une
"absorption héminique due à la présence de ce sang
"dans le tube digestif".

CHAPITRE IV

CARACTERES GENERAUX DE L'ICTERE DU PREMATURE

CARACTERES GENERAUX DE L'ICTERE DU PREMATURE

=====

L'accumulation du pigment aboutit à l'ictère en deux jours ou un peu plus. L'enfant reste jaune 8 à 10 jours ou parfois même 15-20 jours, contrairement au nouveau-né à terme, chez qui la jaunisse dure peu, car son foie, estime-t-on, possède à l'âge de 10 jours une capacité de conjugaison comparable à celle de l'adulte. Il n'en est pas de même chez le prématuré.

Rossier, dans une étude publiée en 1966, fait état de bilirubinémies supérieures à 180 mg/l chez 11 % des prématurés de 1500 G. ou moins, tandis que le pourcentage s'élève à 18 % chez ceux pesant de 1500 à 2500 G.

Dans notre étude, nous l'avons vu, les tests qualitatifs utilisés n'ont pu mettre en évidence une relation significative entre fréquence ou intensité des ictères et poids de naissance; cependant, en utilisant les âges conceptionnels, nous avons trouvé que :

- I) - L'impression clinique a conduit à doser d'autant plus d'ictères que l'âge conceptionnel était plus faible; toutefois, effectifs observés montrent qu'avant 28 semaines, il faut réserver cette proposition. Or, entre 24 et 28 semaines, les poids de naissance se situent en grande majorité en-dessous de 1500 G.
- 2) - Nos ictères supérieurs à 150 mg/l sont plus fréquents dans les percentiles supérieurs à la moyenne pour la classe d'âge allant de 24 à 32 semaines. Le diagramme de Lubchenco montre que pour 24 à 32 semaines, les nouveau-nés de percentiles supérieurs à la moyenne pèsent plus de 1500 G.

Ces deux faits seraient en accord avec la moindre fréquence des ictères chez les poids de naissance inférieurs à 1500 G. avec les réserves suivantes :

- les pourcentages de Rossier concernant des ictères intenses (180 mg/l au moins), alors que dans nos résultats les "hyperbilirubinémies" sont définies à partir de 150 mg/l.
- il faudrait admettre que les courbes de croissance "intra-utérine" de Lubchenco s'appliquent aux nouveau-nés rencontrés en Normandie. Les moyens pour déterminer l'âge gestationnel d'un prématuré sont tous criticables, mais la plupart des auteurs pensent que le comptage à partir du premier jour des dernières règles est une méthode satisfaisante, à condition que les cycles menstruels soient réguliers et surtout que l'aspect clinique de l'enfant soit concordant (aspect des téguments, examen neurologique). Quant aux courbes de Lubchenco, elles se réfèrent à des nouveau-nés de race blanche, ayant toutes chances d'être "sains", de l'Etat du Colorado (la publication de Lubchenco et coll. précise bien que les "non-Caucasiens" sont écartés de leur étude.....).

EVOLUTION DE L'ICTERE :

Classiquement, il apparaît les 2° ou 3° jours le plus souvent; nous l'avons constaté également à propos de nos hyperbilirubinémies. Dans la série des 35 hyperbilirubinémies ayant fait l'objet du calcul des moyennes journalières des dosages, le taux maximum est atteint au 6° jour. Cela correspond au "jour critique" de Mary Cross, jour où la courbe de bilirubinémie a le plus de chances de s'élever, notion classique. La valeur du dosage à l'acmé de l'ictère se situe, selon Rossier, entre 150 et 180 mg/l, mais cet auteur ne manque pas de souligner l'importance des variations individuelles. Nous trouvons 163 ± 33 mg/l comme moyenne calculée sur 35 de nos hyperbilirubinémies. Ce ne sont pas 35 ictères tirés au sort dans notre effectif des quatre années, mais des cas de 1970 uniquement (échantillon donc peu valable); en effet pour établir des moyennes journalières, il nous fallait tabler sur le

plus grand nombre de dosages journaliers dont nous disposons. C'est pourquoi nous avons choisi cette époque récente. Ajoutons que l'imprécision des résultats de laboratoire est d'importance en matière de bilirubinémie; pour affirmer une différence certaine in vivo, lorsque un dosage est en augmentation ou en diminution par rapport à celui de la veille, par exemple, il faut que les deux nombres diffèrent entre eux considérablement (de l'ordre de 15 %).

L'ASPECT CLINIQUE :

Le seuil d'apparition clinique de l'ictère est plus élevé chez le nouveau-né que chez l'adulte. De plus, des variations sont toujours possibles d'un individu à l'autre, selon l'état de la perméabilité capillaire, de la plus ou moins grande densité en collagène des téguments. Au cours de son étude publiée en 1958, Holman a constaté qu'un taux d'au moins 40 mg/l coïncidait toujours avec un ictère clinique évident. Le travail en question, publié dans "pédiatrics" porte sur 25 noirs et 14 blancs.

L'ictère cutané est jaune franc, parfois un peu orangé. L'érythrose en gêne souvent l'appréciation, mais la pression des téguments permet d'évaluer plus justement la coloration jaune. Avec l'ictéromètre, on procède ainsi, en appuyant la réglette sur le nez de l'enfant par exemple. Cet instrument fut utilisé un certain temps dans le service des prématurés à CAEN, mais son usage y est maintenant abandonné à cause d'une absence de corrélation des indications qu'il donne avec les dosages.

L'ictère affecte aussi les muqueuses. Les selles sont de couleur normale, les urines sont claires ou légèrement teintées après quelques jours d'évolution; l'hypotonie habituelle du prématuré s'accroît souvent au cours de l'hyperbilirubinémie, de la somnolence se manifeste parfois.

Nous aurons à revenir ultérieurement sur les signes neurologiques.

Vomissements et météorisme abdominal peuvent apparaître et parfois même simuler l'occlusion intestinale. Ce syndrome dit de stase pyloroduodénale, fut décrit en 1959 par ALISON et ROSSIER.

CHAPITRE V

[illegible]

TOXICITE DE LA BILIRUBINE - ICTERE NUCLEAIRE =====

SEQUELLES =====

Toxicité de la bilirubine et stigmates anatomiques

C'est en diminuant la consommation en oxygène par la cellule, que la bilirubine exerce son action toxique. Le défaut de consommation d'oxygène fut démontré par DAY expérimentalement, qui a trouvé ce fait sur le tissu nerveux de petits mammifères.

La fraction non liée de la bilirubine se fixerait sur les mitochondries des cellules cérébrales, provoquant un blocage de la chaîne d'oxydo-réduction phosphorylante (Colin).

Il existe un dépôt pigmentaire dans les neurones, en particulier dans la substance grise des noyaux de la base. L'atteinte histologique est intense, faite de nécrose cellulaire avec réaction microgliale.

La fréquence de l'ictère nucléaire-terme employé de longue date, mais "encéphalopathie hyperbilirubinémique" serait préférable- est relativement basse. Avant l'ère de l'exsanguino-transfusion, Claireaux, Cole et Lathe le trouvent dans 3 % des autopsies. Crosse, Meyer et Gerard le trouvent dans 2,3 % des autopsies, et une statistique de Rossier donne 2,6 %. Ces chiffres concordent à peu près. De nos jours, cette fréquence est encore plus basse. Actuellement, la question gravite autour de l'existence possible de séquelles après traitement excluant l'ET, et autour de la fréquence de l'ictère nucléaire chez le tout petit prématuré pour des taux "bas" de bilirubine. Le dosage de la fraction non liée à l'albumine devrait être un précieux recours pour poser l'indication de la transfusion d'échange.

Quant à l'évaluation des séquelles à moyen et long terme, elle requiert des travaux très patients si l'on veut disposer d'effectifs suffisants et d'un temps de recul raisonnable.

Hors le tissu nerveux, la bilirubine est responsable de diverses lésions. Gartner, à propos de 9 cas autopsiés avec ictère nucléaire anatomiquement vérifié, signale qu'ont été trouvées : nécrose partielle et coloration des tissus lymphoïdes, moelle osseuse, testicules; dans un cas est notée une coloration semblable dans le tissu pancréatique; autre cas : discrètes lésions des glandes de la muqueuse gastrique, des cortex rénal et surrénal.

Ross et Fremland ont publié en 1968 un cas de dépôt pigmentaire dans le myocarde d'un prématuré ictérique qui avait, par ailleurs, des lésions du cerveau, des papilles rénales et des glandes surrénales. Ces derniers auteurs précisent que ce prématuré de 907 G. présentait un score d'APGAR de 2 à la naissance; le décès est survenu à 7 jours avec 168 mg/l de bilirubine libre; on a pensé à une enzymopathie congénitale, mais la preuve n'en fut pas fournie.

Passage de la bilirubine à travers la barrière hémocérébrale

La barrière est très sélective; la bilirubine libre, liposoluble, la traverse dans sa phase lipoprotéique. Pourquoi, si ce franchissement est si aisé, l'ictère nucléaire ne se rencontre-t-il que dans la période néonatale ? Immaturité des structures, anomalies métaboliques transitoires, augmentation de la perméabilité capillaire, pourraient être invoqués. Expérimentalement, la barrière hémoméningée devient très perméable à la bilirubine libre chez l'animal asphyxique.

Le foie immature est incapable de pourvoir complètement à la détoxication de l'ammoniac. L'hyperammoniémie serait, selon Gorten, un facteur de fragilisation de la cellule nerveuse;

le jeûne prolongé est donc néfaste par le biais de l'hypercatabolisme protidique qu'il entraîne (il élève aussi le taux des acides gras libres qui agiraient alors comme une substance "luxante" sur le complexe albumine-bilirubine). "Celui-ci -le passage du pigment- est augmenté de façon certaine dans des conditions aisément rencontrées chez le nouveau-né et le "prématuré : anoxie cérébrale, acidose, élévation du "taux de l'ammoniémie" (Ploussard).

Quoiqu'il en soit, la liaison albumine-bilirubine non conjuguée, joue un rôle capital, le franchissement de la barrière hémocérébrale par le pigment ne se faisant que si une certaine quantité de bilirubine est apte au passage. On sait que la bilirubine liée à l'albumine ne peut passer dans les tissus.

Au-delà d'un certain seuil de bilirubinémie, variable suivant les individus, il resterait dans le plasma une fraction de bilirubine non liée, disponible pour la diffusion hors du secteur plasmatique, dans les autres compartiments extra-cellulaires et aussi dans les cellules. Selon Odell, le passage intra-cellulaire se ferait suivant un gradient de diffusion, le sens du passage entre liquide interstitiel et cellule étant déterminé par le degré de dissociation albumine-bilirubine, d'une part, et bilirubine-protéïnes cellulaires d'autre part.

Relation ictère nucléaire et taux d'hyperbilirubinémie

Chez le rat, et in vitro sur coupes de tissus nerveux, on a pu établir qu'au-delà de 180-200 mg/l, les risques d'encéphalopathie bilirubinémique sont très grands. Au-dessous de 180 mg, ces risques ne sont pas nuls mais considérablement moindres. "C'est seulement pour un taux inférieur à 50 mg/l que "l'encéphalopathie ne se voit jamais" (Boissière et Cagnat).

Gartner, à l'Hôpital de Bronx (NY) a réuni pour les années 1966-1967 les résultats de 14 nécropsies sur 16 décès de prématurés survenus entre les 3ème et 6ème jours.

9 fois ont été mises en évidence des lésions d'ictère nucléaire (constatées à l'oeil nu et vérifiées par l'histologie : nécrose cellulaire).

C'est l'un des aspects actuels de la question qui est souligné dans cette publication : ces enfants avaient eu des taux bas de bilirubinémie. Tous étaient des prématurissimes, de score d'APGAR faible à la naissance, ayant souffert de détresse respiratoire. Les pics de bilirubinémie maximum se classaient entre 94 et 156 mg/l seulement, contre 88-172 mg pour les 5 enfants autopsiés mais non atteints d'ictère nucléaire.

L'histologie a montré plusieurs "pneumonies" surtout mais aussi atélectasies et membranes hyalines, dans les cas d'ictères nucléaires.

Ces 14 enfants avaient reçu systématiquement vitamine K1, pénicilline et kanamycine (sauf l'un des prématurés, décédé mais sans ictère nucléaire, qui n'a pas reçu d'antibiotique).

Dans les deux groupes - 9 ictères nucléaires et 5 sans ictère nucléaire - pas de différence notable des températures à l'admission et ultérieurement dans les incubateurs; pas de différence notable entre les âges maternels, moyens dans les 2 groupes. La capacité de fixation de l'albumine n'a pas été mesurée dans cette étude de Gartner et Coll.

L'hémodilution provoquée par les perfusions qu'ont reçues ces enfants a réduit, en principe, l'albuminémie, mais la bilirubinémie se trouvait réduite dans la même proportion, ce qui explique peut être les taux faibles de bilirubinémie. Certes, l'hypoxie et l'acidose néonatales sont à considérer, mais les auteurs affirment que lors de la survenue de l'hyperbilirubinémie, les enfants n'étaient plus en acidose. Ces auteurs, qui ont publié en Juin 1970, pensent qu'un rôle éventuel de la pénicilline et de la kanamycine "devrait être étudié à l'avenir".

Au centre des prématurés de CAEN, l'antibiothérapie n'est pas systématique. Lorsque celle-ci est indiquée, on utilise : pénicilline, colistine, kynamycine ou ampicilline.

L'état asphyxique des premières heures de la vie détermine-t-il une vulnérabilité particulière, persistante, de la barrière hémocérébrale ?

Ce n'est pas la première fois que les publications donnent l'alerte au sujet des ictères nucléaires avec bilirubinémie basse chez les petits prématurés. En 1965, Stern et Denton signalent six cas chez des prématurés de poids inférieur à 1700 G. pour des bilirubinémies dépassant à peine 200 mg. Mais ces six enfants avaient subi une asphyxie néonatale, ou une détresse respiratoire secondaire.

Ackermann, Dyer et Leydorf publiant en 1970, pensent que les facteurs à incriminer sont l'hypoxie, l'acidose, l'hypothermie et l'hypoalbuminémie. Selon eux, le rôle de l'immaturité de la barrière hémoméningée est beaucoup plus hypothétique.

Ackerman et coll. ont travaillé sur un effectif de 54 prématurés de poids de naissance inférieurs à 1500 G. Ils ont été amenés à doser la bilirubine chez 29 de ces enfants, les 25 autres n'ayant pas fait d'ictère clinique, ou ont présenté des ictères très légers ("dont il est raisonnable de penser qu'ils n'ont pas dépassé 150 mg/l...."). Ils ont trouvé ainsi 7 cas d'hyperbilirubinémie supérieure à 150 mg/l, à au moins 2 dosages. Quatre cas d'acidose sont trouvés parmi ces hyperbilirubinémiques, et chez cinq enfants, ont dû être pratiquées une ou plusieurs exsanguino-transfusions (4 décès sur les 5); la vérification a révélé 4 ictères nucléaires. Le cinquième a survécu après avoir présenté des signes cliniques d'IN. (son développement est retardé).

Ackerman et coll. avancent que pour de petits prématurés, 150 mg/l est une limite au-delà de laquelle il y a lésion nerveuse.

Ceci apporte également un renouveau d'intérêt au sujet des "taux critiques".

Les premières études sur l'ictère nucléaire ne pouvaient porter sur de tels groupes de prématurés : ces poids de naissance inférieurs à 1500 G. mourraient en grand nombre, victime de détresse respiratoire pour la plupart. De nos jours, le sérum bicarbonaté, la ventilation assistée, et l'amélioration des techniques de soins dont ils font l'objet, leur apportent parfois la survie....., mais ils demeurent très vulnérables, en particulier à l'encéphalopathie bilirubinémique.

Séquelles à moyen et long terme

Schneegans et coll. ont revu 71 enfants, dont 33 anciens prématurés, ayant présenté un ictère néonatal par immaturité ou d'étiologie indéterminée.

Résultats :

Retards psychomoteurs	9 cas
Séquelles neurologiques	1 cas
Surdité	1 cas

Les troubles du comportement semblent plus fréquents.

Quelles sont les séquelles qu'on risque de rencontrer ?

Ces symptômes tardifs manquent de spécificité.

En gros, les troubles constatés peuvent être imputables, soit à l'anoxie, soit à l'ictère nucléaire proprement dit, ou parfois aux deux. Dans les cas tranchés, des signes pyramidaux isolés plaident pour la responsabilité de l'anoxie; l'ictère nucléaire entraînant quant à lui, l'hypertonie extrapyramidale et l'athétose. Au rang des séquelles sensorielles, l'hypoacousie tient la première place. Schneegans et coll. n'ont pas pratiqué d'examen audiométrique systématique, mais seulement quand l'enfant se plaignait d'hypoacousie. Ils ont trouvé une surdité certaine dans un cas.

Johnston trouve l'hypoacousie, 7 fois sur 129 enfants réexaminés pour avoir eu jadis une hyperbilirubinémie néonatale supérieure à 200 mg/l. La fréquence du strabisme, selon de nombreux auteurs, est supérieure à la fréquence générale du strabisme dans la population. Il semble que, à eux seuls, les troubles sensoriels peuvent constituer des séquelles. Quant aux troubles psychiques, troubles du comportement, déficits intellectuels, énurésie, leur existence en tant que séquelles isolées est discutable. L'étude de Gerver et Day ne montre qu'une différence minime de QI, si on teste ces enfants par comparaison avec les performances intellectuelles de leurs collatéraux.

A l'origine de la nervosité, colères nocturnes, etc... il faudrait aussi savoir faire la part de l'attitude hyperprotective des mères à l'égard de ces anciens prématurés. La relation entre hyperbilirubinémie et énurésie paraît bien improbable (Schneegans).

Schneegans et coll. ont fréquemment enregistré des anomalies électro-encéphalographiques, mais elles sont sans corrélation avec l'aspect clinique de l'enfant (noté par d'autres auteurs également). On a pu ainsi reconnaître : activité de fond irrégulière, activité occipitale mal modulée, asymétrie surtout occipitale, parfois tracé paroxystique en bouffées à la stimulation lumineuse ou à l'endormissement.

Aucun des enfants réexaminés par les auteurs Strasbourgeois n'a présenté cependant de troubles cliniques d'aspect comitial.

Les auteurs citent le cas suivant : prématuré de 1450 G., signes cliniques évoquant une hémorragie méningée, avec gémissements, mais LCR. normal. Au 5ème jour, ictère par immaturité hépatique (200 mg/l). Revu à l'âge de 21 mois, l'enfant souffre d'un important retard statural et verbal, hypertonie du tronc, signe de Babinski bilatéral, et dilatation des ventricules latéraux à l'encéphalographie gazeuse. Ce tableau fait rattacher les symptômes à l'anoxie néonatale. Mais les auteurs insistent sur le fait qu'on ne peut, même ici, exclure une action nocive de la bilirubine néonatale sur le tissu cérébral, car l'hyperbilirubinémie chez un prématuré victime d'anoxie néonatale, est gagée d'un très haut risque.

Ose et Coll. publient en 1967 une étude menée au Japon, portant sur 48 ictères sans incompatibilité de groupe sanguin, dont 11 chez des prématurés.

Quarante trois sont revus après un temps variable de 6 mois à 6 ans. Tous ces enfants avaient été traités par exsanguino-transfusion. Sur cet effectif de 43, neuf présentent des lésions cérébrales; onze sont "retardés" et les vingt trois autres sont normaux. Les pics de bilirubinémie néonatale se situaient entre 199 et 350 mg/l de bilirubine totale.

T H E R A P E U T I Q U E

=====

Le recours majeur permettant de soustraire à coup sur une grande quantité de bilirubine, est la transfusion d'échange. La photothérapie est adoptée par bon nombre d'auteurs qui voient en elle, un moyen de limiter la fréquence des transfusions d'échanges. Certains espoirs se sont récemment fondés sur l'action du phénobarbital qui favorise la glucuronoconjugaison. En marge des thérapeutiques de fond, on doit avoir recours à des moyens adjuvants permettant d'obtenir la pleine efficacité de la thérapeutique principale.

Nous passerons en revue les possibilités thérapeutiques, en nous efforçant de préciser l'état actuel des indications.

A - LA TRANSFUSION D'ECHANGE (ou exsanguinotransfusion)

Principes :

Cette méthode comporte d'énormes avantages. La soustraction de bilirubine est massive et l'ET peut être renouvelée au besoin. Un taux élevé de bilirubine post-exsanguinotransfusion ne signifie nullement que la soustraction de pigment fut modeste, car l'apport de sérumalbumine fraîche a pu causer un transfert de bilirubine des secteurs cellulaires et interstitiels vers le secteur plasmatique.

Certains pratiquent, avant l'ET une injection d'albumine humaine (1 g/kg de poids) dans le but précisément de faire décroître la bilirubine extra-plasmatique au profit de la bilirubine plasmatique. Ceci doit permettre une soustraction plus grande de bilirubine en une fois;

"les conséquences volémiques paraissent minimes; le bénéfice qu'on peut en retirer est certain puisqu'on peut admettre que un gramme d'albumine retient 16 à 17 mg de bilirubine, à pH 7,4" (Ploussard et Lestradet).

Les risques de l'ET

- les conséquences hémodynamiques sont réduites, par contre l'hémolyse mécanique peut prolonger l'hyperbilirubinémie.
- Les risques infectieux se font jour, surtout à propos de l'hépatite virale dite "de la seringue".
- des thromboses portales furent signalées comme secondaires au cathétérisme ombilical. Thompson et Sherlock, à propos de deux cas, ont procédé à une enquête sur 493 enfants exsanguinés et revus plus tard : ils n'ont pas trouvé une seule fois cette complication; leur conclusion fut qu'elle devait être exceptionnelle.
- l'existence d'une hémorragie méningée n'est pas une contre-indication à l'ET, non plus que le syndrome de détresse respiratoire (l'acidose incite à intervenir, au contraire).
- Huchet indique un risque mortel variant de 1,7 % à 9,8 % selon les différents auteurs. Certaines statistiques se limitent aux décès survenant dans une courte période post-opératoire, alors que d'autres y incluent les décès survenant plusieurs heures après. Jablonski, sur 500 ET en arrive à une mortalité de 4,7 % dans les 24 heures suivant l'intervention. Huchet et Coll. trouvent 1,8 % sur 2727 ET, mais ce taux englobe la participation des formes les plus sévères d'ictères hémolytiques. Ces auteurs pensent que le risque tombe à 0,5 % si on exclut les incompatibilités Rh. Ploussard et Lestradet écrivent en 1970 : risque de 0,45 %.
- Une immunisation aux divers antigènes du sang reste possible; Stiehn et Fudenberg ont prouvé l'existence d'anticorps anti-gammaglobulines humaines chez "un pourcen-

tage élevé d'enfants traités par exsanguino-transfusion

Rappelons que sur 38 transfusions d'échange, nous avons eu un décès. Il s'agit d'un prématuré de 29 semaines qui a subi une première ET au 2ème jour, puis une seconde ET au 4ème jour. Décès le cinquième jour. Une hémorragie méningée était en cause (signes neurologiques apparus le soir du 3ème jour).

La tendance actuelle à diminuer le nombre des ET ^{en} expérimentant d'autres moyens, semble très judicieuse, car on ne peut sous-estimer les risques de la transfusion d'échange, fussent-ils statistiquement faibles. Il n'empêche que l'ET demeure parfois le seul procédé offrant un maximum de sécurité, l'unique recours pour éviter l'ictère nucléaire. Aussi, avant d'examiner les autres méthodes de traitement, il faut précisément voir les moyens dont on dispose pour juger qu'il existe des risques de lésion nerveuse, et donc pour poser l'indication de l'exsanguinotransfusion

L'indication de la transfusion d'échange

On distingue deux catégories d'arguments :

- ceux fondés sur la surveillance du taux de bilirubinémie
- ceux fournis par la mesure de la capacité résiduelle de fixation de l'albumine et le dosage de la bilirubine non liée à l'albumine.

I) - Le critère classique : taux de la bilirubine plasmatique

"200 mg ou la magie des chiffres"

a-t-on pu écrire, c'est-à-dire que la controverse existe, à propos du risque nerveux dans l'ictère physiologique du nouveau-né. Personne ne songe à dépasser les 200 mg dans l'incompatibilité Rh, on aurait plutôt tendance à abaisser cette limite.....

Dans l'incompatibilité ABO, une certaine souplesse pourrait être observée : certains attendent le franchissement de la "limite" des 200 mg pour exsanguiner, tandis que dans l'immunisation rhésus, c'est la rapidité du taux d'ascension de la bilirubinémie qui impose la sanction thérapeutique avant que la "limite" ne soit atteinte.

Sortons de cette digression pour montrer que le sujet qui nous préoccupe, offre moins de clarté, si on se réfère à la littérature .

- Mary Crosse avait fixé "le seuil" à 180 mg/l. Certains se sont permis d'atteindre 250 ou 300 mg/l par la suite. D'autres (Grewar, Mores) ont écrit qu'ils étaient des abstentionnistes systématiques.
- Une étude de Koch publiée en 1964 plaide en faveur de la règle des 200 mg : cent enfants suivis à long terme, dont 94 avaient eu des bilirubinémies néonatales inférieures à 200 mg et les six autres des taux supérieurs à 200 mg. Ces six enfants présentaient des troubles moteurs. Koch recommande d'exsanguiner pour 200 mg et même avant s'il existe des troubles respiratoires.
- Wishinograd tente d'assouplir la règle des 200 mg, mais il formule des réserves . l'exsanguinotransfusion dans le traitement de l'hyperbilirubinémie non hémolytique du prématuré et non intriquée avec certains facteurs favorisant l'ictère nucléaire, tels l'anoxie, l'hypoprotidémie, l'infection, ne devrait être pratiquée que pour un taux de 240 mg/l (ou, ajoute cet auteur : si plus de 200 mg entre la 73^e et la 96^e heure, ou encore plus de 220 mg entre la 96^e et la 120^e heure); "La valeur de nos conclusions est toutefois sous la dépendance de la surveillance à long terme de ces enfants".
- Ose et Coll. publient en 1967 une étude menée au Japon. Ils suggèrent de ne pas dépasser 200 mg de bilirubine totale chez le prématuré.

- Rossier en 1966 conseillait de s'abstenir en-dessous de 250 mg/l, en précisant qu'il attachait une grande importance à la précocité de l'ascension de la bilirubine, surtout dépassant 180 mg le quatrième jour, et à l'observation clinique minutieuse : inertie, hypotonie, surtout doivent rendre très attentifs. En 1970 "Nous avons nous-mêmes adopté 220 mg/l. Tous ces chiffres sont relatifs..... Il est certain qu'un taux de 170 mg P.1000 constaté au deuxième, troisième jours, doit faire redoubler de vigilance et pratiquer un nouvel examen toutes les douze heures. Il faut également se méfier chez le très petit prématuré de la possibilité d'un ictère nucléaire survenant alors même que le taux de bilirubine n'a pas atteint le seuil classique de 180 mg P.1000. Seul un dosage de la bilirubine non liée permet de dépister un tel risque. Les données classiques doivent donc être révisées en fonction de cette notion nouvelle". (Rossier - Journées Parisiennes de Pédiatrie - 1970).
- Au centre des prématurés de CAEN, la moyenne des taux d'exsanguinotransfusion (entre le 1er Janvier 1966 et le 30 Septembre 1970) est de 232 mg/l. Ce qui paraît assez élevé. En fait, les taux se situent entre 174 et 300 mg/l. Il n'a pas été fixé de "seuil", la décision d'intervenir étant prise au vu de l'allure clinique et de la rapidité d'ascension des taux de bilirubine. En l'absence de facteurs péjoratifs, comme détresse respiratoire, hypothermie persistante, aggravation de l'hypotonie, on suivait les tendances de la littérature du moment; c'est pourquoi notre statistique comporte un certain nombre de taux d'ET autour de la valeur de 250 mg, et la moyenne générale s'en ressent.
- Schneegans et coll. emploient la photothérapie à partir de 120 mg/l, puis exsanguinent si le taux ascensionne jusqu'à 180 mg/l (1968).

2) - Les notions nouvelles

a) Capacité résiduelle de fixation :

Certains auteurs exsangüinent lorsque la capacité de fixation de l'albumine chez le malade est réduite en dessous de 25 à 36 % de la capacité de fixation de l'HBABA par un plasma normal. Ploussard et Lestradet ont utilisé cette méthode pour l'étude de cent plasmas de nouveau-nés ic-
tériques. Leurs constatations sont parlantes :

- absence de parallélisme entre taux de bilirubine et capacité résiduelle de fixation de la sérumalbumine
- ils ont rencontré des capacités résiduelles de fixation élevées pour des taux de bilirubine dépassant 200 mg, et à l'inverse, pour des taux de bilirubine très bas des saturations complètes.

Ces auteurs font remarquer que "l'on ignore si l'HBABA mesure exactement les sites où se fixe la bilirubine, ou un certain pourcentage de ceux-ci plus d'autres".

Pinon et Sauvageot, comme Lucey, soulignent que pour des concentrations très élevées de bilirubine, on ne trouve pas une **capacité** résiduelle de fixation voisine de zéro comme on pourrait s'y attendre. Cette capacité se maintiendrait en plateau à partir de certaines concentrations élevées de bilirubine : le niveau du plateau semble variable suivant les individus. Selon les auteurs cités plus haut, ces mesures paraissent encore trop incertaines "pour que l'on soit autorisé à les utiliser dans un but d'abstention thérapeutique".

b) Extraction de la bilirubine non liée par le séphadex :

La présence de bilirubine non liée est un indice du risque même pour des taux

faibles compris entre 0,1 et 0,2 P.100 ml.

Zamet cite le cas d'un prématuré de 1000 G., victime d'un ictère nucléaire avec un taux de bilirubine non liée de 0,16 mg/100 ml (à deux reprises) et avec un équilibre acido-basique bon. Mais dans la même série, quatre nouveau-nés dont la bilirubine non liée était comprise entre 0,1 et 0,24 mg/100 ml n'ont pas présenté à l'autopsie d'ictère nucléaire macroscopiquement visible.

3) - Question du "monoglucuronide" :

Des études de Zuelger et Blacklidge publiées en 1961 et 1963 suggèraient que le monoglucuronide fut un important métabolite intermédiaire et que les rapports de son taux à celui de la bilirubine libre et à celui du diglucuronide, puissent fournir une aide dans l'indication de l'exsanguinotransfusion.

En 1964, Ibott et O'Brien communiquent leur étude personnelle qui infirme les précédentes; ces auteurs pensent que la technique d'extraction proposée (Eberlein : à l'acétate d'éthyle et au butanol) est entachée de trop de causes d'erreurs. Watson fait savoir en 1965 qu'il est d'accord avec Ibott et O'Brien, et ajoute que ce qui a été dosé comme "monoglucuronide" lors des travaux antérieurs, serait, selon lui, un complexe moléculaire labile formé d'un lipide et de diglucuronide.

B - PHOTOTHERAPIE :

Principe :

Application in vivo de la dégradation de la bilirubine constatée in vitro, sous l'influence de la lumière.

Nos effectifs ne comptent pas d'enfants traités ainsi, mais rappelons que l'étude saisonnière plaide en faveur d'une fréquence moindre des ictères lors des périodes relativement ensoleillées.

La dégradation aboutit à des leucodérivés hydrosolubles, donnant mal la diazoreaction, pouvant être rapidement éliminés de l'organisme.

Qualités chromatiques de la lumière utilisée et "doses" :

- La lumière bleue (4200 à 4800 Å) est utilisée depuis de nombreuses années et a fait ses preuves in vivo, en accord avec les travaux menés in vitro sur l'efficacité des différentes longueurs d'onde des radiations utilisables. Pour Colin, la réduction des taux de bilirubine est d'au moins 10 %; Lucey et Coll. publient en 1968 leur travail basé sur 53 cas traités avec lot témoins de 58 nouveau-nés. Le taux moyen maximum obtenu pour le quatrième jour fut de 56 ± 18 mg/l chez les sujets traités, contre 117 ± 46 mg/l chez les témoins.

En pratique, le nouveau-né est exposé nu (à part un bandeau pour la protection des yeux) au rayonnement de huit tubes de quarante watts chacun, par séances de six heures entrecoupées de pauses de deux heures (Alison). Ploussard et Alison proposent le schéma suivant :

mise en oeuvre de la photothérapie lorsque la bilirubine atteint ou dépasse

	80 mg/l le premier jour,
	100 mg/l le deuxième jour
	120 mg/l le troisième jour
ou	140 mg/l le quatrième jour.

Ce traitement doit être continué pendant six jours au moins en principe, par crainte d'un effet rebond à l'arrêt.

Les tubes doivent être changés après 800 heures environ. La distance source lumineuse-enfant est de 80 cm, 1 M.

- Giunta et Roth font état en 1969 de leurs bons résultats obtenus cette fois avec la lumière blanche : spectre continu d'ondes visibles de 3800 à 7500 Å, maximum énergétique émis à 5800 Å.

Pour une pèche d'environ 5 M.10 de longueur, 3 M.30 de largeur et 2 M.70 de hauteur, Giunta utilise deux plafonniers comprenant chacun 4 tubes fluorescents de 75 W, et suspendus à 66 cm du plafond environ. Cet éclairage est maintenu nuit et jour sans qu'il soit nécessaire de prendre des mesures de précaution vis-à-vis des yeux de l'enfant ou du personnel soignant. Cette méthode de la lumière blanche "renforcée" n'a pas l'inconvénient de nécessiter un appareillage encombrant dans le voisinage de l'incubateur, tel qu'on le connaissait pour la production de lumière bleue.

Giunta et Coll. ont comparé deux lots de prématurés de poids inférieurs à 2500 G. : 47 enfants traités et 49 habillés et exposés à la lumière blanche ambiante mais non intensifiée. Ils ont obtenu une baisse de la bilirubinémie maximale d'environ 20 % chez les "traités" par rapport aux témoins. La différence de dosages était la plus accusée au 6ème jour. Dans le groupe des 47 traités, seulement trois ont présenté une hyperbilirubinémie supérieure à 150 mg/l, contre quatorze dans le groupe témoins.

Produits de la photodécomposition de la bilirubine :

Ils ne sont pas tous répertoriés chimiquement. Jusqu'à présent, les produits de dégradation in vitro, se sont avérés non toxiques : pas de passage de la barrière hémocérébrale, pas d'inhibition des oxydations phosphorylantes ni autre action toxique décelable sur le métabolisme cellulaire. Ces leucodérivés se formeraient in vivo dans le derme et seraient des composés dipyrroliques donnant mal la diazoréaction. Les travaux de Diamond Lucey et Schmid rendent compte de l'absence de toxicité de ces substances. Ostrow a effectué une étude de la photothérapie chez les rats Gunn (rats mutants, dépourvus à l'état homozygote de bilirubine glucuronyl-transférase).

Il a constaté que les produits de décomposition sont hydrosolubles, qu'ils s'éliminent très rapidement dans la bile et plus lentement dans les urines. La conjugaison n'est pas requise donc pour l'élimination de ces produits.

Hodgman et Schwartz n'ont pas rencontré de signes de toxicité chez les nouveau-nés traités par photothérapie. Ils notent comme plusieurs autres, la coloration verte des selles, due probablement à l'importance de l'excrétion biliaire des produits de photo-décomposition de la bilirubine. Hodgman ne trouve pas de différence de capacité de fixation de l'albumine entre les deux groupes "traités" et "témoins". En 1968, Lucey a souligné que chez des prématurés sous lumière bleue ayant des bilirubinémies notablement plus basses que celles des témoins, il ne trouve pas de différence de capacité de fixation mesurée par l'HBABA entre les traités et les témoins. Ceci traduirait la fixation des leucodérivés de photodécomposition sur l'albumine au niveau des sites accepteurs d'HBABA.

Effets à long terme :

- sur les yeux :

Les yeux sont protégés par un bandeau lors de l'exposition aux radiations bleues. Jusqu'à présent, on n'a pas signalé de lésions oculaires.

Sans protection particulière des yeux, les travaux expérimentaux font état de lésions rétiniennes permanentes chez le rat albinos, le rat commun et le cochon nouveau-né; les singes, par contre, sont indemnes après un mois d'exposition.

- fonctions endocrines :

L'effet de l'illumination intense dans la période néonatale sur le système endocrine est encore mal connu. La plupart des idées émises restent du domaine spéculatif et ne peuvent être vérifiées encore. Toutefois, on s'est aperçu que la taille des rats Gunn, traités par photothérapie, demeure inférieure à celle de leurs congénères de contrôle.

Lucey n'a pas signalé de répercussion sur la croissance des enfants. Mais Hodgman signale qu'il a observé des retards de croissance (enfants restant au-dessous du 10^e percentile pendant la première année). Ce même auteur a utilisé la photothérapie chez des prématurés "pathologiques" sans déceler d'influence défavorable sur leur état.

C - l'ACTH :

Mode d'action :

L'ACTH agirait en protégeant la cellule nerveuse et en favorisant la conjugaison de la bilirubine. Cece est assez hypothétique, et l'emploi de ce produit se fonde sur une bonne part d'empirisme. Par contre, l'essai du cortisol s'est soldé jadis par des déboires.

Précautions :

- utiliser un produit très purifié dans le but d'éviter le choc.
- agir sous couvert d'antibiotiques, et s'abstenir si le nouveau-né est déjà infecté (Rossier).
- se méfier d'une perforation digestive, éviter les fortes doses et réduire à quelques jours la durée du traitement. Rossier recommande de s'abstenir s'il existe des troubles digestifs ou une hémorragie méningée, car il est possible que l'irritation des centres nerveux soit un facteur qui favorise les perforations du tube digestif.

Doses :

- Mary Crosse l'a employé dès que la BILIRUBINE dépassait 50 mg/l, et pendant 6 jours.
- Rossier a utilisé 30 U/J en 2 intra-musculaires de 15 U. toutes les 12 H.
- Alison et Ploussard : 15 U/J en IM. pendant 4 à 6 jours.
- A CAEN, 20 à 25 U. en moyenne, pendant deux à trois jours, puis décroissance des doses durant 3-4 jours.

Résultats :

Rossier fait état en 1966 de la réduction à 32 % contre 43 % INITIALEMENT, des taux de bilirubine, grâce à l'ACTH.; parallèlement, il a pu faire passer le pourcentage d'ET de 19,2 % à 9,6 %.

Dans notre série, 37 cas sur 118 hyperbilirubinémies furent traités par l'ACTH. : 36 bons résultats si on ne considère que comme incident les quelques chutes de poids observées; le 37ème enfant est décédé (détresse respiratoire).

Deux fois ce traitement fut insuffisant, et il fallut exsanguiner; dans deux autres cas enfin, l'ACTH. fut mise en oeuvre, mais le soir même au vu du changement d'aspect clinique et du nouveau dosage demandé, la décision d'exsanguiner dut être prise.

D - PHENOBARBITAL :

Principe :

On utilise la propriété que possède le phénobarbital de favoriser la glucuronoconjugaison de la bilirubine.

Les faits :

- Walker rappelle les travaux de Catz et Yaffe en 1962, qui ont montré que la conjugaison de la bilirubine est favorisée chez les descendants de souris traitées par le phénobarbital pendant la gestation.
- Trolle de son côté, a attiré l'attention sur le fait que les hyperbilirubinémies sont moins fréquentes chez les nouveau-nés de mères épileptiques traitées par le phénobarbital.
- Ce même auteur relate en 1968, qu'il a trouvé une diminution de la mortalité chez des faibles poids de naissance ($P. < 2500$ G.) traités par le phénobarbital. Ces nouveau-nés reçurent durant les trois premiers jours du phénobarbital à une posologie n'excédant pas six mg. par kilo de poids et par jour. La mortalité de la première semaine fut de 34 pour mille, alors que dans le lot témoins, elle a atteint 101 pour mille (à Copenhague).
- Trolle propose également de traiter la mère par le phénobarbital per os, à la fin de la grossesse, puis de traiter le nouveau-né pendant trois jours par voie intra-musculaire. Cette méthode donne, selon lui, de meilleurs résultats que si le traitement est appliqué isolément à la mère ou à l'enfant.
- Un autre fait retient l'attention : la moindre fréquence des hyperbilirubinémies chez les nouveau-nés de mères toxémiques. Une étude de Walker, publiée en 1969, confirme l'existence d'une corrélation négative entre toxémie pré-éclamptique et hyperbilirubinémie néonatale.

Est-ce parce que la mère a reçu du phénobarbital ? Les statistiques répondent que non. Pour Walker, il semble bien que la toxémie exerce son effet indépendamment de l'administration de phénobarbital. Personnellement, nous n'avons pas de syndrome toxémique parmi les facteurs gravidiques notés dans notre enquête étiologique. Tout au plus avons nous trouvé trois cas d'albuminurie isolée chez les mères des enfants hyperbilirubinémiques, et un seul cas chez les mères des enfants dont l'ictère fut modéré -(II8 hyper br. et I48 ict.modérés)-. Parallèlement, un cas seulement d'hypertension artérielle isolée est noté dans chacune des deux catégories.

Signalons que le traitement n'est pas exempt de tout danger chez le prématuré (dépression respiratoire).

L'action sur la bilirubine glucuronyl-transférase :

Stern et coll. (1970) ont précisé trois points chez des nouveau-nés de plus de 37 semaines d'âge gestationnel, atteints d'ictère physiologique :

- vingt cas traités pendant les quatre premiers jours par 8 mg/kilo/24 H. de phénobarbital : les taux de bilirubine libre se sont montrés plus bas que dans un lot identique témoin.
- chez dix nouveau-nés ayant des taux de bilirubine libre d'au moins 80 mg/l au cinquième jour, traitement du cinquième au neuvième jour : les dosages du dixième jour sont plus bas que chez les 10 sujets témoins.
- la glucuroconjugaison de la bilirubine in vivo s'est montrée activée chez les dix enfants traités avant le cinquième jour par le phénobarbital;

on l'a apprécié grâce au biais de l'élimination urinaire du salicylamide glucuro-conjugué (dose unique de salicylamide de 20 mg/kg et recueil des urines pendant les 30 heures suivantes. Cette expérience a été répétée les cinquième et dixième jour).

Sous phénobarbital le pic maximum de la bilirubinémie libre est atteint plus rapidement, au deuxième jour en moyenne dans l'étude de Sterne, et au quatrième jour chez les témoins. Pour Stern, l'action favorisante sur la glucuro-conjugaison de la bilirubine est nette et doit être considérée comme élément majeur de décroissance des bilirubinémies chez les sujets traités.

Cunningham et Coll., dans des ictères précoces (cent vingt mg/l au moins les 2°, 3° jours) ne trouvent pas d'effet significatif sur l'abaissement de la bilirubine libre. Certains prétendent que l'action favorisante sur l'excrétion biliaire primerait l'action sur la glucuronyl-transférase. Mais les résultats de Cunningham ne signifient pas que l'induction de la bilirubine-glucuronyl-transférase sous phénobarbital n'existe pas. En effet, le travail porte sur des ictères précoces, c'est à dire que la bilirubine en cause est probablement due à des groupements hémiques libres (ou qui se catabolisent dans le foie et le rein) et non pas liée à l'érythro-poïèse. Le pigment imputable à l'élaboration des globules rouges est produit en quantité maximale les 4°, 5° jours. Cunningham pense que les ictères de cette série étaient en rapport pré-cisément avec une bilirubine précoce non érythro-poïétique; il avance que dans les ictères physiologique existant dès la naissance, ou se développant dans les quelques heures qui suivent, le phénobarbital n'est pas indiqué, en émettant l'hypothèse que ce médicament pourrait agir uniquement sur la conjugaison de la bilirubine "tardive", d'origine érythroïde.

Mais en dehors de l'induction enzymatique, d'autres modes d'action sont à envisager. Reste à confirmer l'augmentation de l'excrétion urinaire de la bilirubine sous phénobarbital.

D'aucuns ont avancé que le phénobarbital agirait à la manière d'une drogue "luxante", en déplaçant la bilirubine des sites albuminiques accepteurs; la bilirubine pourrait alors diffuser hors du secteur plasmatique, avec bilirubinémie basse : il faudrait dans cet ordre d'idée, envisager l'étude du phénobarbital vis-à-vis des ictères nucléaires "à bilirubinémies basses". On sait d'autre part, que le phénobarbital (Mme Sherlock) induit également le cytochrome P 450 microsomal stimulant ainsi la dégradation de la bilirubine; en outre, le phénobarbital augmente la synthèse de la protéine de fixation Y, laquelle permet le transport dans le cytoplasme hépatocytaire des anions organiques.

E - THERAPEUTIQUES ADJUVANTES

- Lutte contre la détresse respiratoire, réanimation néonatale avec au besoin perfusion de sérum glucosé hypertonique, correction de l'équilibre acidobasique.
- Alimentation précoce des prématurés.
Le charbon a été proposé pour adsorber la bilirubine présente dans l'intestin à la naissance, car ce pigment excrété dans la lumière intestinale, peut fort bien, pendant quelques heures après la naissance, regagner le torrent circulatoire par le pôle basal de l'entérocyte. Rosta et Makoï, de Budapest, font état d'une diminution des bilirubinémies néonatales obtenues par la cholestyramine et le charbon de bois médicinal. Ces auteurs précisent que le traitement est d'autant plus efficace qu'il est mis en oeuvre précocement, dès la quatrième heure après la naissance.
- Les perfusions intra-veineuses d'albumine humaine (1 g/Kg) ont pour but, de retenir la bilirubine dans l'espace plasmatique et procurent une expansion de cet espace, diluant la bilirubine. Cette thérapeutique peut être employée seule ou, comme on l'a signalé, avant une transfusion d'échange.
- L'arginine par voie buccale ou en perfusion lutterait contre l'hyperammoniémie. En fait, le rôle de l'hyperammoniémie n'est pas encore clarifié : fragilisation du tissu nerveux qui deviendrait plus vulnérable à la bilirubine; ceci manque de preuves formelles. En contre-partie se rappeler que le chlorhydrate d'arginine est acidifiant. Alison trouve prudent d'y renoncer.
- D'autres substances sont également à proscrire car d'effet bénéfique très discutable :
 - glycuronate de sodium, acide lipocaique
 - extraits hépatiques, tri-iodothyronine.

[illegible]

- 79 -

que concordait avec l'âge présumé. En procédant ainsi, nous trouvons qu'à compter de l'âge conceptionnel de 28 semaines, la fréquence des ictères néonataux décroît au fur et à mesure que la durée de gestation augmente.

Dans le même ordre d'idée, en nous référant aux percentiles pour le poids donnés par la courbe de "croissance intra-utérine" de Lubchenco, il est apparu que pour des âges allant de 24 à 32 semaines, il y a plus d'ictères cliniques patents chez les nouveau-nés de percentile supérieur à la moyenne que chez les autres. Lorsque l'âge conceptionnel est supérieur à 32 semaines, la proportion d'ictériques est sensiblement égale dans les catégories se situant au-dessous et au-dessus du 50^e percentile. Une autre notion se dégage de nos résultats, si on se préoccupe non plus de la fréquence globale des ictères, mais de leur intensité :

- parmi les prématurissimes, l'ictère sévère est plus fréquent chez les enfants les plus lourds.
- alors que chez des nouveau-nés plus mûrs (plus de 32 semaines), ces hyperbilirubinémies affectent, en proportion sensiblement égale, les enfants de petits poids et les nouveau-nés de percentile supérieur à 50 %.

- 4 - La fréquence des ictères est significativement plus élevée au cours du 4^{ème} trimestre de l'année qu'au cours du 2^{ème} trimestre.

Il est, à priori, tentant, connaissant l'influence de la lumière sur la décomposition de la bilirubine, d'attribuer cette moindre fréquence à un ensoleillement plus important. Cependant, il faut remarquer que seule est influencée la fréquence globale des ictères et non leur intensité; si bien que des facteurs autres que l'ensoleillement seront à rechercher.

5 - La chronologie des ictères que nous avons observés, leur acmé, coïncident avec les données classiques :

- apparition au 2ème, 3ème jour
- taux maximum de bilirubine au 6ème jour.

6 - Notre attitude thérapeutique a varié notablement au cours des quatre années sur lesquelles porte cette étude : si d'une manière générale la règle des 200 mg a été observée, concernant la mise en oeuvre de l'exsanguino-transfusion, il nous est arrivé d'être plus attentiste. Notre tendance actuelle, en attendant la possibilité de mettre en oeuvre la photothérapie, serait d'abaisser le seuil d'exsanguinotransfusion au moins chez les plus petits prématurés.

Des méthodes plus élaborées de dosage de la bilirubine non liée, permettront vraisemblablement dans un proche avenir, de mieux poser nos indications thérapeutiques.

-:-:-:-:-

1. ☐ 1. ☐ 2. ☐ 3. ☐ 4. ☐ 5. ☐ 6. ☐ 7. ☐ 8. ☐ 9. ☐ 10. ☐ 11. ☐ 12. ☐ 13. ☐ 14. ☐ 15. ☐ 16. ☐ 17. ☐ 18. ☐ 19. ☐ 20. ☐ 21. ☐ 22. ☐ 23. ☐ 24. ☐ 25. ☐ 26. ☐ 27. ☐ 28. ☐ 29. ☐ 30. ☐ 31. ☐ 32. ☐ 33. ☐ 34. ☐ 35. ☐ 36. ☐ 37. ☐ 38. ☐ 39. ☐ 40. ☐ 41. ☐ 42. ☐ 43. ☐ 44. ☐ 45. ☐ 46. ☐ 47. ☐ 48. ☐ 49. ☐ 50. ☐ 51. ☐ 52. ☐ 53. ☐ 54. ☐ 55. ☐ 56. ☐ 57. ☐ 58. ☐ 59. ☐ 60. ☐ 61. ☐ 62. ☐ 63. ☐ 64. ☐ 65. ☐ 66. ☐ 67. ☐ 68. ☐ 69. ☐ 70. ☐ 71. ☐ 72. ☐ 73. ☐ 74. ☐ 75. ☐ 76. ☐ 77. ☐ 78. ☐ 79. ☐ 80. ☐ 81. ☐ 82. ☐ 83. ☐ 84. ☐ 85. ☐ 86. ☐ 87. ☐ 88. ☐ 89. ☐ 90. ☐ 91. ☐ 92. ☐ 93. ☐ 94. ☐ 95. ☐ 96. ☐ 97. ☐ 98. ☐ 99. ☐ 100. ☐

1

GARTNER LM, SNYDER RN, CHABON RS, BERNSTEIN J.
Ictère nucléaire : haute incidence chez des prématurés
in
PEDIATRICS
1970, 45, N° 6 June

GIUNTA F et RATH J.
Effet de la luminosité ambiante dans la prévention de
l'hyperbilirubinémie de la prématurité
in
PEDIATRICS Springfield
1969, 44, N° 2 August
pp 162-167

HODGMAN JE, SCHWARTZ A.
Photothérapie et hyperbilirubinémie du prématuré.
in
AMERICAN JOURNAL OF DISEASES OF CHILDREN
1970, 119, N° 6 June

HOLMAN GH.
L'hyperbilirubinémie physiologique des prématurés
in
PEDIATRICS Springfield
1958, 22, N° 6 December
pp 1115-1131

HOLMES GE, MILLER JB, SMITH EE.
Le rôle de l'hyperbilirubinémie néonatale dans la produc-
tion de déficits neurologiques à long terme
in
AMERICAN JOURNAL OF DISEASES OF CHILDREN Chicago
1968, 116, N° 1 July
pp 37-43

HUCHET J, BAUDELLOT J et DAVID G.
Ictères néonataux - Où en est la règle des 200 mg ?
in
LA PRESSE MEDICALE
10 Juin 1967, 75, 1449

IBOTT FA, et O'BRIEN D.
Une réévaluation des méthodes d'extraction pour vérifica-
tion de la bilirubine et du rôle du monoglucuronide de bi-
lirubine dans l'hyperbilirubinémie néonatale.
in
PEDIATRICS, Springfield
1964, 34, N° 3 Septembre pp 418-419

KAUFMAN NA, KAPITULNIK J, et BLONDHEIM SH.
L'adsorption de la bilirubine par le sephadex et ce qu'elle
engendre comme critère d'exsanguinotransfusion
in

PEDIATRICS, Evanston
1969, 44, N° 4 October
pp 543 548

LUBCHENCO LO, HANSMAN C, BOYD E.
Croissance intra-utérine en longueur et du périmètre crâ-
nien
in

PEDIATRICS Springfield
1966, 37, N° 3 March
pp 403-417

LUCEY JF.
La luminosité des centres de soins en tant que facteur
dans l'hyperbilirubinémie néonatale.
in

PEDIATRICS Springfield
1969, 44, N° 2 August
pp 155-157

LUCEY J, FERREIRO M et HEWITT J.
Prévention de l'hyperbilirubinémie de la prématurité par
la photothérapie
in

PEDIATRICS Springfield
1968, 41, N° 6 June
pp 1047-1054

MASSON A. et Coll
Etude clinique, psychologique et électro-encéphalographique
d'un groupe d'enfants ayant présenté un ictère néonatal
in

ANNALES DE PEDIATRIE
Vol. 15, N° 10, 2 Octobre 1968
pp 648-654

MATSUDA I et SHIRAHATA T.
Métabolisme de la bilirubine chez les nouveau-nés
(letter to the editor)
in

LANCET London
1967, 1, N° 7496 April 29
pp 958-959

MILBY TH et Al.
Hyperbilirubinémie néonatale saisonnière
in
PEDIATRICS Evanston
1969, 43, N° 4 April
pp 601-605

OSE T et al.
Ce qui ressort d'une étude de la transfusion d'échange pour
hyperbilirubinémie chez des enfants au Japon.
in
PEDIATRICS Springfield
1967, 40, N° 2 August
pp 196-201

PINON F et SAUVAGEOT M.
Mesure de la capacité résiduelle de fixation de l'albumine
par les colorants.
in
JOURNEES PARISIENNES DE PEDIATRIE 1970
pp 93-103

PLOUSSARD JP et LESTRADET H.
Bilirubine, hyperbilirubinémie, ictère nucléaire.
in
REVUE DE PEDIATRIE
1970, 6, N° 1
pp 3-13

ROSS L et FREMLAND H
Lésion hyperbilirubinémique du myocarde chez un enfant pré-
maturé.
in
AMERICAN JOURNAL OF DISEASES OF CHILDREN Chicago
1968, 115, N° 3 March
pp 358-361

ROSSIER A.
L'ictère par immaturité. Etiologie et clinique
in
JOURNEES PARISIENNES DE PEDIATRIE 1970
pp 85-91

ROSSIER A, CALDERA R et coll.
Ictère et prématurité
in
ANNALES DE PEDIATRIE
1966, 13, N° 2 2 Février
pp 355-362

ROSTA J, MAKOI Z, KERTESZ A.
Passage du méconium retardé et hyperbilirubinémie
(letter to the editor)
in
 LANCET, London
1968, 2, N° 7578, November 23
p 1138

STERN L. et al.
Action du phénobarbital sur l'hyperbilirubinémie et la
glucuronoformation chez les nouveau-nés
in
 AMERICAN JOURNAL OF DISEASES OF CHILDREN
1970, 120, N° 1, July

TROLLE D.
Une chute possible de l'indice de mortalité de la première
semaine chez des "faibles poids de naissance" après trai-
tement au phénobarbital
in
 LANCET London
1968, 2, N° 7578 November

VIALATTE J.
Ictères du nouveau-né
in
 LES CAHIERS DE MEDECINE
1967, N° 5, 10 Mai

WALKER W, HUGUES MI, BARTON M.
Barbiturique et hyperbilirubinémie de la prématurité
in
 LANCET London
1969, 1, N° 7594 March 15
pp 548-550

WATSON D.
Méthodes d'extraction pour vérification de la bilirubine;
monoglucuronide de bilirubine dans l'hyperbilirubinémie
néonatale.
in
 PEDIATRICS Springfield
1965, 35, N° 2 February
p 361

WISHINGRAD L et al.

Etudes des hyperbilirubinémies non hémolytiques chez les prématurés. Etude des courbes de concentration de la bilirubine sérique avec et sans transfusion d'échange, au moyen d'un plan prospectif avec tirage au sort des cas à exsanguiner; et examens neurologiques un an après la naissance.

in

PEDIATRICS Springfield
1965, 36, N° 2 August
pp 162-172

ZAMET P.

Isolement par gel filtration et dosage de la bilirubine non conjuguée et non liée à l'albumine
in

JOURNEES PARISIENNES DE PEDIATRIE 1970
pp 105-110

-:-:-:-:-

VU, le Président de Thèse :

VU et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie
Ce CAEN :

